ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научное общество по проблемам женского здоровья

Всероссийское научное общество кардиологов

Журнал **«Проблемы женского здоровья»** зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия

Регистрационный номер ПИ №ФС77-40789 от 8 июля 2010 г.

Журнал является рецензируемым изданием

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Периодичность издания 4 раза в год

Установочный тираж 10 000 экз.

Дизайн и верстка
Н.В. Васильева
С.В. Васильев

Учредитель и издатель
ООО «Медиком»

Адрес: 127473 Москва, а/я 82
Телефон: (499) 972-9645
Факс: (499) 978-1676
E-mail: redaktorpjz@yandex.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: http://www.elibrary.ru.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Г. ГЛЕЗЕР, д.м.н., проф.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.
Т.Г. Вознесенская, д.м.н., проф.
И.И. Дедов, академик РАМН, проф.
Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф.
О.А. Кисляк, д.м.н., проф.
С.С. Родионова, д.м.н., проф.
Р.И. Стрюк, д.м.н., проф.
З.А. Суслина, академик РАМН, проф.
А.Л. Тихомиров, д.м.н., проф.
О.Н.Ткачева, д.м.н., проф.
Е.В. Уварова, д.м.н., проф.
О.В. Шарапова, д.м.н., проф.
С.А. Шальнова, д.м.н., проф.
М.В. Шестакова, д.м.н., проф.
И.Е. Чазова, д.м.н., проф.
Yves Cottin, проф. (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
О.Л. Барбараш (Кемерово)
Ю.Н. Беленков (Москва)
С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)
М.Г. Бубнова (Москва)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
Е.В. Казакевич (Архангельск)
В.А. Кузнецов (Тюмень)
А.Д. Куимов (Новосибирск)
Н.П. Лямина (Саратов)
Р.Г. Оганов (Москва)
Л.Т. Пименов (Ижевск)
В.В. Скибицкий (Краснодар)
С.Н. Терещенко (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
А.И. Чесникова (Ростов-на-Дону)

Научные редакторы
Р.Т. Сайгитов, д.м.н.
С.В. Моисеенко, к.м.н.

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH

Society of women's health problems

Society of cardiology of Russian Federation

Founder
and Publisher

«Medicom»

Post office:
p/o box 82
Moscow, Russia,
127473

Phone:
+ 7 (499) 972-96-45

Fax:
+7 (499) 978-16-76

E-mail: redaktorpjz@yandex.ru

EDITOR-IN-CHIEF
M.G. GLEZER, PhD, prof.

DEPUTY EDITOR
F.T. Ageev, PhD, prof.

EDITORIAL BOARD
Yu.B. Belousov, RAMS corresponding member, prof.
V.Yu. Bogachev, PhD, prof.
T.G. Voznesenskaya, PhD, prof.
I.I. Dedov, RAMS academicion, prof.
T.Yu. Demidova, PhD, prof.
O.A. Kislyak, PhD, prof.
S.S. Rodionova, PhD, prof.
R.I. Stryuk, PhD, prof.
Z.A. Suslina, RAMS academicion, prof.
A.L. Tikhomirov, PhD, prof.
O.N.Tkacheva, PhD, prof.
E.V.Uvarova, PhD, prof.
O.V. Sharapova, PhD, prof.
S.A. Shal'nova, PhD, prof.
M.V. Shestakova, PhD, prof.
I.E. Chazova, PhD, prof.
Yves Cottin, prof. (France)

EDITORIAL COUNCIL
O.L. Barbarash (Kemerovo)
Yu.N. Belenkov (Moscow)
S.A. Boldueva (St.-Petersburg)
M.G. Bubnova (Moscow)
E.G. Volkova (Chelyabinsk)
E.V. Kazakevich (Arkhangelsk)
V.A. Kuznetsov (Tyumen)
A.D. Kuimov (Novosibirsk)
N.P. Lyamina (Saratov)
R.G. Oganov (Moscow)
L.T. Pimenov (Izhevsk)
V.V. Skibitsky (Krasnodar)
S.N. Tereshenko (Moscow)
E.V. Shlyahto (St.-Petersburg)
A.I. Chesnikova (Rostov-na-Donu)

Science Editors
R.T. Saygitov, PhD
S.V. Moiseenko, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Т.В.Митрохина, Е.Ю.Майчук, И.В.Воеводина, С.В.Моисеенко, С.В.Юренева
Влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и минеральную плотность костей у пациенток с хирургической менопаузой.....5

Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, В.И.Агапова
Гендерные различия эффективности контроля гемодинамических показателей и гликемии у больных с сахарным диабетом в амбулаторной практике.....11

О.Н.Курочкина, А.А.Спасский, А.Л.Хохлов
Течение инфаркта миокарда с позиций гендерных различий: результаты ретроспективного исследования.....18

В.С.Феоктистова, А.С.Липунова, М.Г.Колесниченко, И.А.Леонова, О.В.Сироткина, С.А.Болдуева
Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 и параоксоназы-1 как фактор риска кардиального синдрома X у женщин.....24

В.В.Голдобин, Е.Г.Клочева, П.М.Асадуллаева, Т.В.Вавилова, О.В.Сироткина, А.Б.Ласковец
Клинические и гемореологические изменения у женщин в остром периоде ишемического инсульта.....30

А.П.Ребров, М.А.Тяпкина, Е.В.Волошинова, О.Г.Карпова
Ранние маркеры поражения почек у пациенток с ревматоидным артритом.....38

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Т.Л.Каронова, Е.Н.Гринева, Е.И.Красильникова, Е.В. Шляхто
Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D.....45

В.Е.Васильев, В.В.Ветров, Д.О.Иванов, Т.А.Дудниченко, М.С.Сентябрева
Аутогемодонорство в акушерском стационаре.....50

У.Р.Гасымова, Е.А.Соснова, Г.А.Грачев
Последствия оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста.....56

Е.Ю.Еремина
Панкреатит у беременных.....61

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Н.А.Шнайдер, Е.А.Шаповалова, Е.Ю.Чешейко, А.А.Молгачев, А.В.Шнайдер, Т.Ю.Елизарьева
Энцефалотригеминоретинальный ангиоматоз.....71

Ю.В.Петренко, Л.Л.Гиршова, Ю.А.Алексеева, Е.Г.Романова, В.В.Иванов, Т.А.Федосеева, Е.С.Вагина, И.В.Мызникова, В.Е.Васильев, А.Ю.Зарицкий, Д.О.Иванов
Клинический случай проведения стандартного индукционного курса полихимиотерапии в течение III триместра беременности с достижением клинико-гематологической ремиссии и благополучным родоразрешением.....80

ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо.....88

СОДЕРЖАНИЕ

ORIGINAL ARTICLES

T.V.Mitrokhina, Ye.Yu.Maychuk, I.V.Voyevodina, S.V.Moiseyenko, S.V.Yureneva
Influence of hormone replacement therapy on functional state of cardiovascular system and bone mineral density in patients with surgical menopause 5

F.Yu.Valikulova, I.V.Fomin, V.I.Agapova
Gender differences in control of hemodynamic and glycemia in patients with diabetes mellitus in outpatient practice 11

O.N.Kurochkina, A.A.Spasskiy, A.L.Khokhlov
Gender differences of myocardial infarction course: the results of retrospective study 18

V.S.Feoctistova, A.S.Lipunova, M.G.Kolesnichenko, I.A.Leonova, O.V.Sirotkina, S.A.Bolduyeva
Genetic polymorphism of endothelium NO synthase, endotheline-1 and paraoxonase-1 as a risk factor of cardiac syndrome X in women 24

V.V.Goldobin, Ye.G.Klocheva, P.M.Asadullayeva, T.V.Vavilova, O.V.Sirotkina, A.B.Laskovets
Clinical and haemoreological lesions in women in acute period of stroke 30

A.P.Rebrov, M.A.Tyapkina, Ye.V.Voloshinova, O.G.Karpova
Early markers of kidney damage in female patients with rheumatoid arthritis 38

REVIEWS

T.L.Karonova, Ye.N.Grineva, Ye.I.Krasilnikova, Ye.V.Shlyakhto
The relationship between obesity and vitamin D deficiency 45

V.Ye.Vasilyev, V.V.Vetrov, D.O.Ivanov, T.A.Dudnichenko, M.S.Sentyabreva
Autohemodonorship in obstetrical hospital 50

U.R.Gasymova, Ye.A.Sosnova, G.A.Grachev
Consequences of operations on pelvic organs in fertile women 56

E.Yu.Eremina
Pancreatitis in pregnancy 61

CLINICAL CASES

N.A.Shnayder, E.A.Shapovalova, E.Yu.Chesheyko, A.A.Molgachev, A.V.Shnayder, T.Yu.Yelizaryeva
Encephalotrigeminal angiomatosis 71

Yu.V.Petrenko, L.L.Girshova, Yu.A.Alekseeva, E.G.Romanova, V.V.Ivanov, T.A.Fedoseeva, E.S.Vagina, I.V.Myznikova, V.E.Vasilev, A.Yu.Zaritsky, D.O.Ivanov
Clinical and hematological remission and delivery after standard induction course of chemotherapy during III trimester of pregnancy: clinical case 80

INFORMATION

Letters to the readers 88

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ ПАЦИЕНТОК С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

Двусторонняя овариоэктомия, выполненная в репродуктивном возрасте, приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК) и развитию остеопороза, а в отдаленном периоде – к атеросклеротическому поражению сосудистой стенки и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. ***Цель исследования:*** *изучить уровни МПК и маркеров доклинического атеросклеротического поражения сосудов у женщин с хирургической менопаузой в зависимости от времени начала приема заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эстрогенами и длительности ее проведения после двусторонней овариоэктомии с гистерэктомией.* ***Методы:*** *в исследование были включены 50 женщин с хирургической менопаузой после двусторонней овариоэктомии с гистерэктомией, принимавших препараты эстрогенов. Проведены допплерография магистральных артерий головы и шеи, измерение скорости пульсовой волны (СПВ), для оценки МПК – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.* ***Результаты:*** *раннее начало – в первый год после двусторонней овариоэктомии и длительная (> 5 лет) ЗГТ приводили к меньшим потерям МПК. Для области позвоночника эти различия фиксировались при длительности ЗГТ ⩾ 5 лет (0,97 г/см² против 1,06 г/см²), для бедренного отдела – при длительности ЗГТ > 10 лет (0,86 г/см² против 0,93 г/см² – для шейки бедра; 0,79 г/см² против 0,99 г/см² для периферического отдела бедренной кости в целом). При более раннем начале ЗГТ и большей длительности ее проведения отмечена тенденция к меньшим значениям «ранних» маркеров атеросклероза.* ***Заключение:*** *своевременное назначение и длительный прием препаратов эстрогенов для ЗГТ способствуют сохранению МПК и снижают темпы развития атеросклеротического процесса.*

Ключевые слова: женщины, хирургическая менопауза, остеопороз, атеросклероз, минеральная плотность кости, скорость пульсовой волны, сердечно-сосудистые заболевания, заместительная гормональная терапия.

Bilateral ovariectomy in fertile women results in decrease of bone mineral density (BMD) and development of osteoporosis and vascular atherosclerosis and cardiovascular diseases in late period. ***Objective:*** *to define BMD and markers of pre-clinical vascular lesions in women with surgical menopause depending on the start of hormonal replacement therapy (HRT) with estrogens and its duration after bilateral ovariectomy with uterectomy.* ***Methods:*** *50 women with surgical menopause after bilateral ovariectomy and uterectomy treated with estrogens included in the study. The results of carotid duplex ultrasonography and pulse wave velocity measurement, bienergetic X-ray absorptiometry (for BMD level measurement) were estimated.* ***Results:*** *early start (in 1 year after bilateral ovariectomy) and prolonged duration (> 5 years) of HRT resulted in less BMD losses. For spinal area the differences were fixed with HRT duration ⩾ 5 years (0.97 g/cm² vs. 1.06 g/cm²), for femoral area the differences appeared after 10 years (0.86 g/cm² vs. 0.93 g/cm² – for femoral neck; 0.79 g/cm² vs. 0.99 g/cm² for the peripheral section of femoral bone). Earlier and prolonged HRT shows a trend to less appearance of atherosclerosis markers.* ***Conclusion:*** *timely start and prolonged treatment with estrogens for HRT purposes prevents atherosclerotic process and preserves BMD.*

Key words: women, surgical menopause, osteoporosis, atherosclerosis, bone mineral density, pulse wave velocity, cardiovascular diseases, hormonal replacement therapy.

Т.В.Митрохина[1], Е.Ю.Майчук[1], И.В.Воеводина[1], С.В.Моисеенко[1], С.В.Юренева[2]

[1] Московский государственный медико-стоматологический университет

[2] НИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН им. В.И.Кулакова, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Митрохина Татьяна Владимировна, *к.м.н., соискатель кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ*

Адрес: *107014 Москва, ул. Стромынка, д. 7,*

e-mail: *tatiana-mitrokhina@yandex.ru*

Атеросклероз и остеопороз входят в четверку основных хронических заболеваний XXI века (помимо онкологических заболеваний и сахарного диабета), уносящих жизни и приводящих к инвалидизации населения, что делает их социально значимыми для государства и системы здравоохранения большинства стран мира [1–3]. Одним из значимых факторов возникновения обоих заболеваний у женщин является дефицит эстрогенов [4, 5]. Раннее прекращение менструаций вне зависимости от причин (естественная или хирургическая менопауза) приводит к 7-кратному повышению риска развития ИБС [6]. Двусторонняя овариоэктомия, произведенная в возрасте до 50 лет, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с таковым у женщин с интактными яичниками более чем в 4 раза, инфаркта миокарда – вдвое [7].

Уровень эстрогенов чрезвычайно важен для формирования и поддержания костной массы у женщин [1, 2, 8]. Эстрогены стимулируют выработку остеопротегерина (OPG), который взаимодействует с лигандом активатора рецептора ядерного фактора каппа-B (RANKL) и препятствует образованию активных остеокластов [8, 9]. При снижении уровня эстрогенов уменьшается выработка остеопротегерина и ускоряется процесс резорбции кости [10].

Резкое снижение уровня эстрогенов после билатеральной овариоэктомии играет роль пускового фактора в развитии комплекса нарушений со стороны костной ткани и сердечно-сосудистой системы [2, 11]. Уровень биологически активного эстрогена – 17β-эстрадиола (E_2) может снижаться до минимальных значений уже в первые дни после операции [11–13]. Наибольшие потери минеральной плотности костной ткани (МПК) отмечаются в первый год после операции (быстрая фаза), в последующие годы интенсивность костной резорбции несколько снижается (медленная фаза), однако процесс продолжается всю оставшуюся жизнь женщины [10, 14].

Патогенетически оправданным подходом к коррекции эстрогендефицитных состояний является проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [11]. Эстрогены (в составе ЗГТ) обладают широким спектром доказанных благоприятных метаболических и сосудистых эффектов: они улучшают показатели липидного спектра, снижают темпы развития атеросклеротических процессов [12, 14]. По данным различных исследований, на фоне ЗГТ нормализуется процесс костного метаболизма, в частности, происходит торможение костной резорбции. Этот эффект позволяет предупредить потери костной ткани уже в первые годы после оперативного вмешательства [1, 2]. Установлено, что ЗГТ является эффективным средством, снижающим риск переломов позвоночника и шейки бедра при длительном (не менее 3–5 лет) использовании [11, 12]. Выбор препарата для ЗГТ зависит от объема оперативного вмешательства, возраста, наличия факторов риска, особенностей клинического течения, результатов инструментального обследования. Пациенткам, перенесшим тотальную овариэктомию, назначается монотерапия эстрогенами [12, 14, 15].

Развитие атеросклеротического процесса у женщин после двусторонней овариоэктомии прогрессирует в течение существования хирургической менопаузы, приводя к выраженным клиническим проявлениям сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в отдаленный период [11, 16]. В исследованиях по изучению влияния длительной ЗГТ на жесткость артериальной стенки было обнаружено, что у женщин постменопаузального периода (возраст от 50 до 70 лет) на фоне длительной ЗГТ отмечалась большая эластичность крупных артерий, чем у женщин того же возраста, не принимавших препараты для ЗГТ [15, 16]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) изучалось влияние микродоз 17β-эстрадиола на развитие субклинического атеросклероза у здоровых женщин в постменопаузе без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что у женщин, получавших монотерапию эстрогенами, прогрессирование атеросклероза происходило более медленно, чем у женщин в группе с плацебо [16, 17].

У пациенток с хирургической менопаузой особое значение имеет ранняя, доклиническая диагностика атеросклеротического поражения сосудов. Одними из наиболее ранних и достоверных неинвазивных маркеров атеросклеротического поражения сосудов являются скорость пульсовой волны (СПВ) и толщина комплекса интима-медиа (КИМ), определяемых при проведении ультразвуковой диагностики магистральных артерий головы и шеи (УЗДГ МАГ). Так, у пациенток, находящихся в перименопаузальном периоде, была выявлена положительная связь увеличения толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) с повышением пульсового давления, уровнем триглицеридов, индексом массы тела (ИМТ) и возрастом [18]. А в исследовании Los Angeles Atherosclerosis Study у женщин с хирургической менопаузой была выявлена отрицательная корреляция между частотой субклинической формы атеросклероза (утолщением КИМ ОСА) и возрастом проведения операции [19].

По данным исследований последних лет, в развитии атеросклеротического процесса и остеопороза одну из ведущих ролей играет нарушение баланса цитокинов, в том числе в системе RANK-RANKL-OPG [1, 2, 8]. Влияние ЗГТ на сохранение сердечно-сосудистой системы и МПК изучалось в многочисленных исследованиях [19–24]. Максимальная длительность наблюдения за пациентками после операции не превышала пяти лет [2, 11, 24]. В этой связи требует изучения гипотеза о том, что возраст пациенток, а также возраст начала менопаузы могут оказывать существенное влияние на сроки развития и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Ускоренное прогрессирование атеросклеротических изменений сосудов и остеопороза у женщин с хирургической менопаузой позволяет представить данную категорию пациенток как универсальную модель по изучению роли ЗГТ на развитие атеросклероза и остеопороза.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ЗГТ эстрогенами на состояние сердечно-сосудистой системы и костной ткани у женщин с хирургической менопаузой в зависимости от сроков назначения и продолжительности приема терапии.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на базе ГКБ № 14 им. В.Г.Короленко (клиническая база кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ) и в отделении гинекологической эндокринологии Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова в период с 2008 по 2009 гг.

Участники исследования

В исследование включали женщин с хирургической менопаузой после двусторонней овариоэктомии с гистерэктомией, проведенной не ранее, чем за 10 лет до начала исследования. Операция была выполнена в возрасте не старше 45 лет по поводу доброкачественных образований матки и придатков или эндометриоза. Пациенткам проводилась индивидуально подобранная гинекологом-эндокринологом ЗГТ. С целью контроля безопасности перед началом ЗГТ и ежегодно в процессе лечения для выявления возможных противопоказаний или осложнений ЗГТ, а также коррекции терапии пациенткам, помимо гинекологического обследования, проводились маммография, УЗИ органов малого таза, исследование свертывающей системы крови.

В исследование не включали женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями костной системы на момент операции. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Определение МПК

Оценка состояния костной ткани у пациенток была проведена дважды: в первый год после операции до начала ЗГТ и в отдаленный период (через 13,1 ± 3,1 года). С этой целью использовалась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с расчетом МПК в абсолютных единицах (г/см^2) и в стандартных отклонениях (SD) с помощью прибора Lunar prodigy (Lunar, США). Получены показатели МПК:

– на уровне поясничного отдела позвоночника (BMD L2–4);

– в области шейки бедра (BMD neck);

– на уровне бедра в целом (BMD total).

Для оценки измерений МПК по сравнению с нормой использовались два критерия – T и Z. По T-критерию МПК сравнивали с нормой, соответствующей пику костной массы, т.е. ее значению у 30–35-летних, по Z-критерию – сравнивали со среднестатистической нормой для того же возраста, что и возраст пациентки. В обоих случаях результат выражали в значениях SD от референтной нормы, что позволяет учесть вариабельность плотности кости [1, 16]. Рассчитывались T-критерии для поясничного отдела позвоночника (T L2–4), для шейки бедра (T neck) и для проксимального отдела бедренной кости в целом (T total). Согласно международным стандартам, показатели МПК оценивались как соответствующие норме при T-критерии > –1 SD, остеопении – от –1 до –2,5 SD, остеопорозе < –2,5 SD [1, 2]. Динамику МПК в исследованных областях скелета оценивали в абсолютных единицах (в г/см^2).

Анализ доклинических маркеров атеросклероза

Толщину КИМ ОСА оценивали при УЗДГ МАГ на аппарате General Electrics Vivid 3 (GE, Япония) на экстракраниальном уровне с двух сторон по стандартной методике, использовался линейный датчик с частотой 10 МГц. Критериями атеросклеротических изменений сосудистой стенки считали увеличение толщины КИМ ⩾ 0,9 мм, а также наличие неравномерного утолщения, извитости сосудистой стенки или обнаружение атеросклеротических бляшек. Национальные клинические рекомендации предлагают использовать пороговую величину толщины КИМ для женщин в возрасте 40–60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм, а структуру, выступающую в просвет артерии, описывать как атеросклеротическую бляшку при толщине КИМ > 1,3 мм [25].

СПВ измерялась с помощью допплеровского датчика на приборе Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания). При проведении исследования использовали три отведения стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) и допплеровский датчик с частотой 4 МГц, позволяющий получить сигнал от сонной и бедренной артерий. Пульсовые волны на двух разных участках последовательно регистрировали и сопоставляли с R-зубцом на ЭКГ. Показатели СПВ ⩾ 12 м/сек считали патологическими [20].

Статистический анализ

Обработка данных выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков проведено с помощью среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, их сравнение в независимых выборках – с помощью *t*-критерия Стьюдента, при парных сравнениях (до-после) использовался *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для сравнения качественных переменных в независимых выборках применялся критерий Пирсона хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование включены 50 пациенток с двусторонней овариэктомией, средний возраст кото-

рых на момент проведения операции составил 39,4 ± 5,2 года, длительность хирургической менопаузы – 13,1 ± 3,1 года. На момент включения в исследование возраст женщин составил 51,5 ± 3,1 года. Высшее образование было у 32 (64%), работали 36 (72%) пациенток.

По объему оперативного вмешательства преобладала двусторонняя овариоэктомия с субтотальной гистерэктомией – у 41 (82%), у 9 (18%) женщин – с тотальной гистерэктомией. В связи с двусторонней овариэктомией всем женщинам назначались эстрогены с целью восстановления уровня этих гормонов в организме. В зависимости от результатов гинекологического обследования и объема операции гинекологом-эндокринологом индивидуально подбиралась ЗГТ в стандартных дозах:

– 17β-эстрадиол (микроионизированный) 2 мг в сутки (перорально) или

– 17β-эстрадиол 50 мкг в сутки (накожный пластырь 1 раз в неделю) или

– 0,1% эстрадиол гемигидрат – 1,0 г в сутки (трансдермально – накожный гель).

К моменту повторного обследования продолжали ЗГТ 18 (36%) женщин. Пациентки, отказавшиеся от ЗГТ, принимали данную терапию в среднем 8,5 ± 4,5 лет. Причинами прекращения ЗГТ были увеличение веса, которое пациентки ассоциировали с терапией, – у двух женщин, снижение приверженности – у двух женщин, появление узлов щитовидной железы – еще у двух женщин. По одному случаю прекращение ЗГТ было вызвано аллергическими кожными реакциями на прием эстрогенного препарата и усилением фиброза ткани молочной железы по данным маммографического исследования. Остальные пациентки прекратили ЗГТ по согласованию с гинекологом в связи с достижением возраста естественной менопаузы.

При анализе ЗГТ учитывались сроки ее начала после операции и общая продолжительность терапии. Начало ЗГТ у подавляющего большинства пациенток (72%) пришлось на первый год после операции, из них у 50% ЗГТ была начата в первое полугодие, у остальных – в более поздние сроки. Все пациентки регулярно, не менее одного раза в год, наблюдались у гинеколога-эндокринолога.

Динамика МПК хирургической менопаузы

Изучение динамики МПК у женщин, находящихся в состоянии хирургической менопаузы более 10 лет и получавших эстрогенный препарат для ЗГТ, показало, что исходно средние значения МПК в различных областях скелета у пациенток с разным сроком начала ЗГТ не различались (*табл. 1*). За время хирургической менопаузы (⩾ 10 лет) у женщин с ранним началом ЗГТ были зафиксированы более высокие значения МПК (как в абсолютных цифрах, так и по Т-критерию) в области шейки бедра и на уровне бедра в целом. Значения МПК на уровне поясничного отдела позвоночника у женщин в сравниваемых группах не различались.

Динамика значений МПК у женщин в зависимости от длительности приема ЗГТ представлена в *таблице 2*. Показано, что продолжительность ЗГТ имеет существенное значение для сохранения МПК в области поясничного отдела позвоночника, в области шейки бедра и бедра в целом. Для области позвоночника различия в МПК фиксировались при длительности ЗГТ ⩾ 5 лет (0,97 г/см^2 против 1,06 г/см^2), а для бедренного отдела – при длительности ЗГТ > 10 лет (0,86 г/см^2 против 0,93 г/см^2 для шейки бедра; 0,79 г/см^2 против 0,99 г/см^2 для периферического отдела бедренной кости в целом).

За все время наблюдения не было зафиксировано ни одного перелома. Была выявлена отрица-

Таблица 1

Значения МПК (г/см^2) у женщин в зависимости от сроков начала ЗГТ после операции

Показатели	Начало ЗГТ после операции			
	до 1 года		после 1 года	
	исходно	через 10 лет	исходно	через 10 лет
BMD L2-4	1,16 ± 0,12	1,07 ± 0,21	1,15 ± 0,10	1,04 ± 0,23
BMD neck	0,84 ± 0,10	0,93 ± 0,12	0,90 ± 0,12	0,86 ± 0,13 *
BMD total	0,91 ± 0,05	1,01 ± 0,14	0,89 ± 0,14	0,90 ± 0,14 *
T L2-4	–0,16 ± 1,09	–0,44 ± 1,36	–0,20 ± 1,19	–0,89 ± 1,49
T neck	–0,38 ± 0,94	–0,33 ± 0,84	–0,33 ± 1,06	–1,01 ± 0,94 *
T total	0,02 ± 1,09	0,23 ± 0,93	0,02 ± 1,07	–0,61 ± 1,03 *

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении с показателем у женщин, у которых ЗГТ было начато в течение 1-го года после операции.

тельная корреляция между длительностью менопаузы (в годах) и МПК в проксимальном отделе бедренной кости в целом (в абсолютных единицах): $r = -0{,}450$ ($p = 0{,}001$).

Динамика значений маркеров атеросклероза

Изменения значений СПВ и КИМ ОСА на фоне применения эстрогенных препаратов в зависимости от срока начала ЗГТ и ее длительности представлены в *таблице 3*. Статистически значимых различий в значениях СПВ и КИМ между сравниваемыми группами выявлено не было. Вместе с тем отмечена тенденция к меньшим изменениям «ранних» маркеров атеросклероза при более раннем начале ЗГТ при наступлении хирургической менопаузы и при большей длительности проведения ЗГТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени продолжает дискутироваться вопрос о времени начала и продолжительности ЗГТ. Большинство авторов придерживаются мнения, что начинать ЗГТ надо как можно раньше после выполнения оперативного лечения, а длительность ЗГТ должна быть не менее пяти лет, а лучше – до предполагаемого возраста наступления естественной менопаузы [2, 11, 14]. Раннее назначение эстрогенных препаратов способствует торможению процесса потери МПК при наступлении хирургической менопаузы (возникшей в результате двусторонней овариоэктомии), а длительная ЗГТ способствует сохранению МПК [12, 14, 24]. Данные различных исследований свидетельствуют, что риск остеопороза высок у женщин после хирургической менопаузы, при этом проведение ЗГТ ассоциируется с более высоким уровнем МПК [5, 11].

В нашем исследовании в ходе длительного наблюдения за женщинами с хирургической менопаузой на фоне ЗГТ не было отмечено ни одного случая переломов. Это косвенно свидетельствует о защитной роли ЗГТ в отношении сохранения МПК, особенно в поясничном отделе позвоночника, где были получены статистически значимые различия с исходными данными. В остальных исследованных областях (в области шейки бедра и проксимальном отделе бедренной кости в целом) снижение МПК не было подтверждено статистически.

На основании полученных в нашем исследовании результатов можно сказать, что, несмотря на системный характер остеопоретического процесса, снижение МПК с течением хирургической менопаузы происходит неравномерно в различных частях скелета, наибольшие потери отмечены в поясничном отделе позвоночника, в бедренной кости снижение МПК происходит значительно медленнее. Это положение согласуется с данными других авторов, наблюдавших женщин с хирургической менопаузой менее продолжительный период времени – до пяти лет максимально [11].

Значения показателей доклинических маркеров атеросклероза у женщин с хирургической менопаузой, определенные в нашем исследовании, не различались в группах с разными сроками начала и длительности ЗГТ, хотя негативная тенденция с их повышением при позднем начале и приеме ЗГТ менее пяти лет была отмечена. Сохранение нормальных значений (в среднем по группе) уровней доклинических маркеров атеросклероза у обследованных пациенток, получавших ЗГТ, свидетельствует о положительном влиянии ЗГТ на состояние сосудистого русла в отдаленный период после операции. Это положение согласуется с дан-

Таблица 2

Значения МПК у женщин в зависимости от длительности ЗГТ

Показатели	Длительность ЗГТ		
	< 5 лет	5–10 лет	> 10 лет
BMD L2-4	0,97 ± 0,24	1,06 ± 0,22	1,08 ± 0,21
BMD neck	0,87 ± 0,19	0,86 ± 0,11	0,93 ± 0,12**
BMD total	0,95 ± 0,16	0,79 ± 0,46	0,99 ± 0,15**
T L2-4	−1,47 ± 1,55	−0,44 ± 1,26*	0,69 ± 1,53
T neck	−0,99 ± 1,09	−0,92 ± 0,86	−0,48 ± 0,96
T total	−0,51 ± 1,41	−0,44 ± 0,81	0,01 ± 1,14

Примечание: * $p < 0{,}05$ – при сравнении групп с длительностью ЗГТ < 5 лет и 5–10 лет; ** $p < 0{,}05$ – при сравнении групп с длительностью ЗГТ 5–10 и > 10 лет.

Таблица 3

Ранние маркеры атеросклероза через 10 лет после операции у женщин с различным сроком начала и разной длительностью ЗГТ

Показатели	Начало ЗГТ после операции		Длительность ЗГТ		
	до 1 года	⩾ 1 года	< 5 лет	5–10 лет	> 10 лет
СПВ, м/сек	10,9 ± 3,9	11,6 ± 5,9	10,8 ± 3,3	11,2 ± 6,2	11,8 ± 4,8
КИМ ОСА ср, мм	0,88 ± 0,11	0,92 ± 0,12	0,89 ± 0,16	0,90 ± 0,08	0,95 ± 0,07

ными литературы о протективном действии ЗГТ у женщин, перенесших овариоэктомию [12, 14, 15].

В результате проведенного исследования было выявлено, что как срок начала ЗГТ после оперативного вмешательства, так и длительность проведения ЗГТ влияют на процесс развития атеросклеротических и остеопоретических изменений, развивающихся в организме женщин с хирургической менопаузой ускоренными темпами в сравнении с женщинами с естественной менопаузой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременно начатая и индивидуально подобранная гинекологом-эндокринологом ЗГТ эстрогенами значимо уменьшает развитие остеопоретического процесса и снижает развитие атеросклероза у женщин с хирургической менопаузой. При этом оптимальным сроком начала лечения является первый год после двусторонней овариоэктомии, а длительность терапии должна составлять пять лет и более. Уменьшение сроков приема эстрогенов наряду с более поздним началом лечения снижает защитную роль ЗГТ по замедлению атеросклеротического и остеопоретического процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии 1998; 1: 4–7.
2. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Боневоленской. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003; 523.
3. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: Консенсус российских кардиологов и гинекологов. Consilium Medicum 2008; 10(6): 4–19.
4. Сметник В.П. Эффекты половых гормонов, их дефицита и заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. Медицина климактерия. Ярославль: Литера, 2006; 438–51.
5. Ващук А.В. Хирургическое выключение функции яичников и риск развития ишемической болезни сердца. Автореф. дис. …канд. мед. наук. М., 2000; 22.
6. Milner K.A., Funk M., Richards S., et al. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. Am J Cardiol 1999; 84(4): 396–9.
7. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. Women's Health 2006; 15: 35–44.
8. Jilka R.L. Cytokines, bone remodeling and estrogen deficiency: a 1998 update. Bone 1998; 23: 75–81.
9. Kimble R.B., Matayoshi A.B., Vannice J.L., et al. Simultaneous block of interleikin-1 and tumor necrosis factor is reguered to completely prevent bone loss in the early post-ovarioectomy period. Endocrinology 1995; 136(7): 3054–61.
10. Riggs B. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. J Clin Invest 2000; 106: 120–6.
11. Юренева С.В. Хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте (патогенетические механизмы, особенности клиники, диагностика, лечение). Автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 2004; 36.
12. Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 2000; 2: 92–4.
13. Соболева Г.Н. Кардиоваскулярные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы – что доказано? Русский медицинский журнал 2006; 14(10): 767–70.
14. Кулаков В.И., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Постовариоэктомический синдром. Клиническая лекция. М.: Орион корпорейшн, 2003; 15.
15. Salpefer S.R., Walsh J.M.E. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. Gen Intern Med 2006; 21: 363–6.
16. Габинский Я.Л., Фрейдлин М.С., Рункова О.М. Состояние коронарных артерий у женщин с ИБС в зависимости от варианта наступления менопаузы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 3: 68–9.
17. Mikkola T., Clarcson T. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, vascular function. Cardiovascular Res 2002; 53: 605–19.
18. Blumenthal J.A., Sherwood A., Babyak M.A., et al. Effect of exercise and stress management training oh markers of cardiovascular risk in patiens with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293(13): 1626–34.
19. Grady D., Herrington D., Bittner V., et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288(1): 49–57.
20. Grodstein F., Manson J., Stamfer M. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in Nurses Health Study. Ann Intern Med 2001; 135: 1–8.
21. Santoro N., Torrens J., Crawford S., et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nations. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4836–45.
22. Mack W.J., Slater C.C., Xiang M., et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. Fertil Steril 2004; 82: 391–7.
23. Василевицкая О.А. Изменения липидного профиля и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин после тотальной овариоэктомии на фоне заместительной гормональной терапии. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2005; 24.
24. Castelo-Branco C., Figueras F., Sanjuan A., et al. Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. Menopause 1999; 6(4): 307–11.
25. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г.Оганова. М.: Полицея-полиграф, 2009; 33.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

*Контроль гликемии и артериального давления (АД) позволяет снизить риск осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД). **Цель исследования:** изучить эффективность контроля гемодинамических показателей и гликемического профиля в организованной выборке больных СД. **Методы:** проведено эпидемиологическое исследование в диспансерной группе пациентов с СД (n=713 чел) городской поликлиники Нижнего Новгорода, созданной за период обращения 2000–2010 гг. Срез гемодинамических показателей и уровня гликемии сформирован в феврале 2010 г. **Результаты:** сердечно-сосудистые осложнения выявлены у 64,3% пациентов с СД, причем у женщин чаще встречались макрососудистые осложнения (49,0% против 34,8% у мужчин; p < 0,001) и реже – микрососудистые (4,2% против 8,4% у мужчин; p = 0,03). Значимых различий в частоте сочетанных макро- и микрососудистых осложнений не выявлено. Целевой уровень глюкозы отмечен у 41,4% пациентов (35,4% мужчин и 43,9% – женщин; p = 0,06), реже у больных без микро- и макрососудистых осложнений, чаще – с макрососудистыми осложнениями. Различий, обусловленных полом, не выявлено. Эффективный контроль АД в группе с макрососудистыми осложнениями был лишь в 0,9% случаев (у 2,8% мужчин и 0,4% – женщин; p = 0,07). Не выявлено пациентов с целевыми значениями АД в группах с микрососудистыми осложнениями и сочетанными макро- и микрососудистыми осложнениями. В группе пациентов с макрососудистыми осложнениями частота сердечных сокращений (ЧСС) < 60 уд/мин отмечена у 2,5% пациентов, без существенных различий по полу. **Заключение:** эффективность контроля уровня глюкозы, АД и ЧСС не зависят от пола пациентов, но связаны с наличием сердечно-сосудистых осложнений.*

Ключевые слова: женщины, сахарный диабет, гликемия, гемодинамические показатели, сердечно-сосудистые осложнения.

*The control of glycemia and blood pressure decreases the risk of complications in patients with diabetes. **Objective:** to study the efficacy of hemodynamic and glycemia control in organized group of patients with diabetes. **Methods:** epidemiological study was performed in patients with diabetes (n = 713) treated in Nizhniy Novgorod city outpatient clinic during 2000 –2010 years. The observation was stopped and database was formed in February, 2010. **Results:** cardiovascular complications were seen in 64.3% of patients; women frequently had macrovascular complications (42.0% vs. 34.8% in men; p < 0.001) and rarely had microvascular ones (4.2% vs. 8.4% in men; p = 0.03). The frequency of combined macro- and microvascular complications was not differing significantly. Target glucose level was achieved in 41.1% patients (35.4% men and 43.9% women, p = 0.06) rarely in patients without micro- and macrovascular complications and frequently in those with macrovascular complications. Authors did not reveal gender-related differences. Blood pressure was controlled only in 0.9% of patients with macrovascular complications (2.8% men and 0.4% women, p = 0.07). There were no patients with target blood pressure levels in groups with microvascular complications and combined macro- and microvascular complications. Heart rate < 60 per minute showed in 2.5% patients with macrovascular complications regardless to the gender. **Conclusion:** efficacy of glucose, blood pressure and heart rate control does not depend on gender but is related to the presence of cardiovascular complications.*

Key words: women, diabetes mellitus, hyperglycemia, hemodynamic parameters, cardiovascular complications.

Ф.Ю.Валикулова[1], И.В.Фомин[1], В.И.Агапова[2]
[1] Нижегородская государственная медицинская академия;
[2] Клиническая больница № 5, Нижний Новгород

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Валикулова Фарогат Юсуфовна, *к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и сестринского дела Нижегородской государственной медицинской академии*
Адрес: *603000 Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1,*
тел.: *(910) 794-85-25,*
e-mail: mumtos1951@list.ru

Сахарный диабет (СД) имеет высокую распространенность и крайне неблагоприятное влияние на прогноз больных [1]. Особое внимание привлекает СД 2 типа, так как на его долю приходится около 90% всех случаев СД. Почти в половине случаев заболевание не диагностируется на начальных этапах и нередко обнаруживается только после развившихся сердечно-сосудистых осложнений [1]. По данным исследования EURODIAB IDDM Complication Study, распространенность СД в Европе составила среди мужчин и женщин 9 и 10% соответственно [2]. При этом с возрастом распространенность СД растет и достигает в старших возрастных группах (70–89 лет) значений достоверно более высоких среди женщин (27–43%), чем среди мужчин (22–23%) [3]. В пятилетнем когортном наблюдении EUROASPIRE I и II обнаружено, что при формировании группы с 1995 по 1996 гг. распространенность СД составила 18%, через пять лет она увеличилась до 21,9% случаев [4].

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) у больных СД 2 типа более чем на 50% выше, чем в общей популяции. СД и АГ часто сочетаются друг с другом, при этом течение СД отягощается ускорением темпов развития сердечно-сосудистых осложнений [4–6]. Жесткий контроль уровня артериального давления (АД) является важным стратегическим подходом влияния на прогноз. В исследовании MRFIT было показано, что АГ ассоциируется с

23-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета [6].

В исследование BELFAST были включены больные с СД, имеющие уровень глюкозы более 11 ммоль/л. Десятилетний период наблюдения показал, что неэффективный контроль уровня глюкозы и повышение его на каждые 0,3 ммоль/л приводили к линейному и достоверному повышению общей смертности, частоты кардио- и цереброваскулярных осложнений [7]. В исследовании DIS обнаружено, что плохой контроль глюкозы за 10 лет приводил к 10,5% увеличению риска развития инфаркта миокарда и 19,2% смертности от любой причины [8].

В исследовании BEDFORD у пациентов с уровнем гликемии выше 6,0 ммоль/л (группа неэффективного контроля – 53%) риск развития макрососудистых осложнений за период 10 лет составил 24%, а микрососудистых осложнений – 15% против группы больных, имеющих уровень глюкозы крови ниже 6,0 ммоль/л. При этом в первые пять лет число сердечно-сосудистых осложнений оказалось в два раза больше, чем в последующие пять лет наблюдения [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение в организованной выборке (диспансерная группа одного лечебного учреждения) больных СД эффективности контроля уровня гликемии и гемодинамических показателей в группах больных с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых осложнений.

МЕТОДЫ

Проведена сплошная выборка амбулаторных карт пациентов с СД 1 и 2 типов ($n = 713$) в возрасте от 18 до 90 лет, вошедших в группу диспансерного наблюдения в 2000–2010 гг. в городской поликлинике Нижнего Новгорода. Срез гемодинамических показателей и уровня гликемии формировался в феврале 2010 г. на основании данных амбулаторных карт. Деление пациентов на четыре группы в соответствии с наличием макро- и микрососудистых осложнений проводилось по данным исследований, проведенных за период 2009–2010 гг. Определялись уровни эффективности контроля АД и ЧСС, а также уровень гликированного гемоглобина и глюкозы натощак в течение одного месяца (февраль 2010 года) у пациентов организованной популяции в соответствии с Российскими рекомендациями лечения больных СД.

Ретроспективный анализ раздельно проводился в четырех группах: в 1-ю вошли карты пациентов с макрососудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), во 2-ю – с микрососудистыми осложнениями (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), в 3-ю – имевшие комбинацию макро- и микрососудистых поражений, в 4-ю – без признаков микро- или макрососудистых поражений. Наличие или отсутствие осложнений устанавливали на основании сформулированных диагнозов, а также при анализе проведенных инструментальных и лабораторных исследований. За критерии эффективного лечения было принято достижение (февраль 2010 г.) уровня глюкозы натощак менее 6,0 ммоль/л [10–12], АД – менее 130 и 80 мм рт. ст. [13, 14], ЧСС – 60 и менее ударов в минуту [15–19] у больных СД и ИБС, для всех остальных категорий больных – от 60 до 80 ударов в минуту.

Статистический анализ

Обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США) и SPSS 13.0 (SPSS Inc, США). Для определения достоверности различий непараметрических показателей применялся тест хи-квадрат по методу МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В изученной выборке ($n = 713$) пациенты с СД 1 типа составили 5,6% ($n = 40$), 2-го типа – 94,4% ($n = 673$), $p < 0,001$. При анализе гендерных различий в выборке больных СД оказалось, что женщины имели СД 1 типа в 3,2% случаев, а мужчины – в 2,4% случаев. Среди больных СД 2 типа женщины составили 71,8%, а мужчины – 28,2%.

Распределение пациентов с СД в зависимости от наличия и типа сосудистых осложнений представлено на *рисунке 1*. Примерно 1/3 пациентов не имела ни макро-, ни микрососудистых осложнений, почти у 45% пациентов отмечались макрососудистые осложнения, только у 5,3% выявлены микрососудистые осложнения и каждый пятый пациент имел комбинацию макро- и микрососудистых осложнений. При этом среди мужчин у 41,5% пациентов не наблюдались какие-либо осложнения, 34,8% имели макрососудистые осложнения, 8,2% – микрососудистые осложнения, 15,5% – комбинированные макро- и микрососудистые осложнения. Среди женщин распределение по частоте встречаемости тех или иных осложнений достоверно отличалось от распределения, наблюдавшегося у мужчин. Так, у женщин чаще регистрировали макрососудистые и комбинированные осложнения (см. *рис. 1*).

При анализе соотношения мужчин и женщин в сформированных группах оказалось, что в группе пациентов с макрососудистыми осложнениями мужчин было 71%, женщин – 9%, что сравнимо с соотноше-

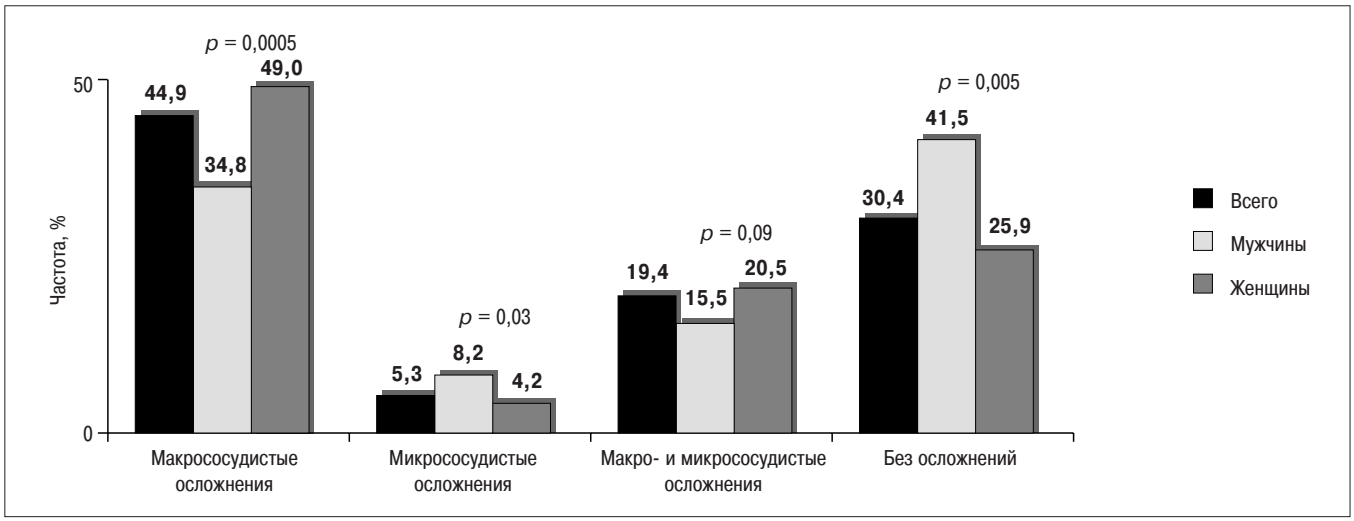


Рисунок 1. Частота выявления сосудистых осложнений среди пациентов с СД в организованной выборке диспансерной группы

Здесь и далее *p* – достоверность различий групп мужчин и женщин.

нием по полу в общей выборке больных СД. В группе пациентов с микрососудистыми осложнениями мужчин было 44,7%, женщин –55,3%. Данное соотношение по полу отлично от исследуемой величины в общей выборке больных СД. Различия оказались достоверными, у мужчин частота микрососудистых осложнений была достоверно выше, чем у женщин.

В группе комбинированных макро- и микрососудистых осложнений мужчин было 23,2%, а женщин – 76,8%, достоверных гендерных различий не отмечено ($p = 0,09$). Следует отметить, что распространенность любых крупных сердечно-сосудистых осложнений среди мужчин была достоверно более низкой (50,2%) по сравнению с женщинами (69,5%; $p < 0,0001$). В группе больных СД, не имеющих микро- и макрососудистых осложнений, соотношение мужчин и женщин составило 39,6% и 60,4%. При этом у большего числа мужчин, чем у женщин, не имелось сосудистых осложнений.

Оценка эффективности терапии позволила установить, что достижение целевого уровня глюкозы отмечено у 41,4% пациентов (в 35,4% случаев среди мужчин и в 43,9% – среди женщин, $p = 0,06$). При анализе достижения уровня глюкозы в выделенных группах показано (*рис. 2*), что наименьшей частота эффективного лечения была в группе пациентов, не имевших микро- и макрососудистых осложнений, наибольшей – в группе пациентов с макрососудистыми осложнениями. При этом существенных различий, обусловленных полом, ни в одной из проанализированных групп не выявлено.

Число пациентов с СД, достигших целевого уровня АД (130/80 мм рт. ст. и ниже), не превышает в общей диспансерной группе 5% (*рис. 3*). В группе

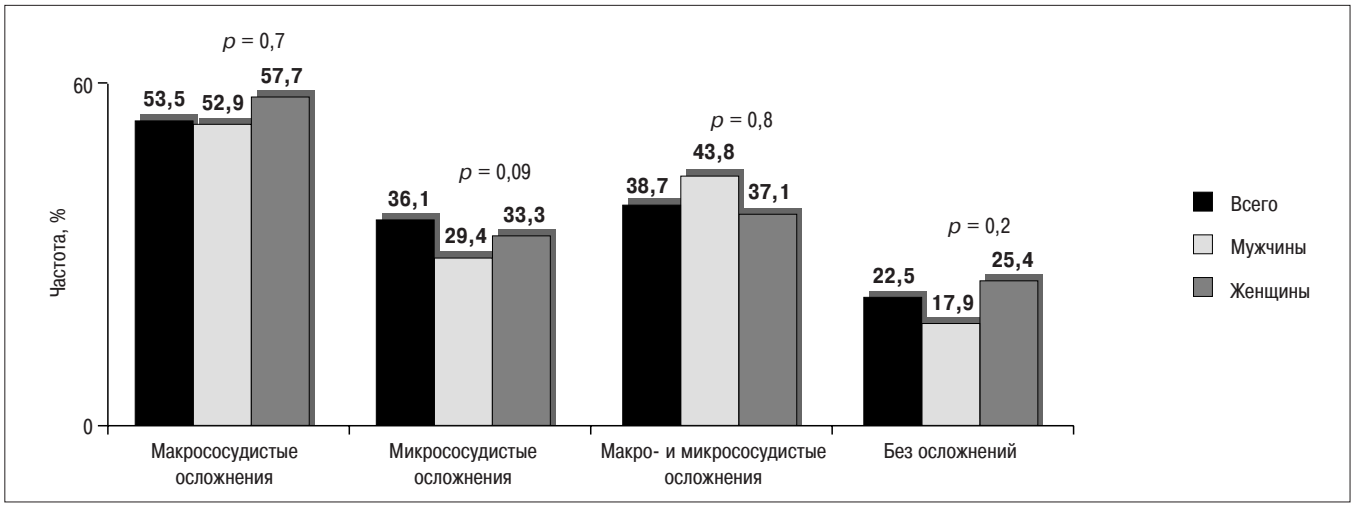


Рисунок 2. Частота выявления целевого уровня глюкозы крови натощак среди пациентов с СД в зависимости от наличия и типа сосудистых осложнений

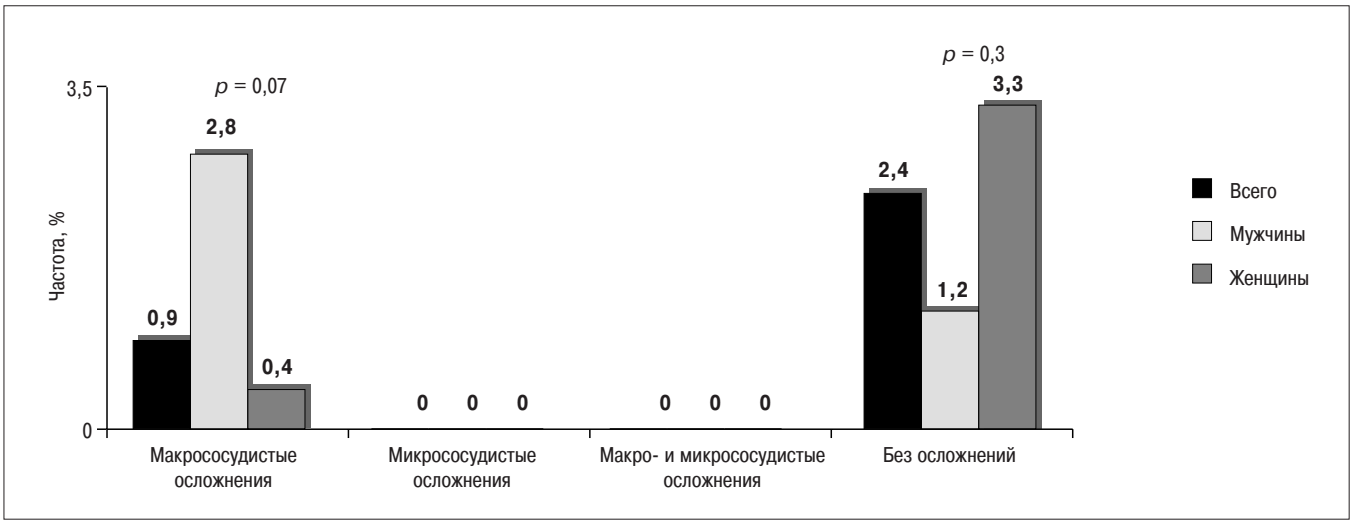


Рисунок 3. Частота выявления целевого уровня АД среди пациентов с СД в зависимости от наличия и типа сосудистых осложнений

пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых осложнений, частота выявления целевых значений АД составила 2,4% случаев (среди мужчин и женщин соответственно 1,2 и 3,2% случаев, $p = 0,35$). Эффективный контроль АД в группе с макрососудистыми осложнениями был лишь в 0,9% случаев (среди мужчин и женщин соответственно 2,8 и 0,4% случаев, $p = 0,07$). Не выявлено пациентов с целевыми значениями АД в группах с микрососудистыми осложнениями и комбинированными макро- и микрососудистыми осложнениями.

В среднем в группе обследованных женщин систолическое АД составило 162,0 ± 20,0 мм рт. ст. и 150,2 ± 21,2 мм рт. ст. у мужчин ($p < 0,001$). Диастолическое АД среди женщин составило 92,1 ± 9,9 мм рт. ст., у мужчин – 89,1 ± 9,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Аналогично и в группе пациентов с макрососудистыми осложнениями систолическое АД было у женщин 164,8 ± 18,9 мм рт. ст. и у мужчин 151,6 ± 17,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), а диастолическое АД – среди женщин 93,0 ± 10,0 мм рт. ст. и 89,7 ± 9,5 мм рт. ст. среди мужчин ($p = 0,01$). В группе пациентов с микрососудистыми осложнениями достоверные различия у лиц разного пола отсутствовали. В этой группе систолическое АД среди женщин составило в среднем 158,5 ± 21,2 мм рт. ст., а среди мужчин – 157,3 ± 22,7 мм рт. ст. ($p = 0,87$). Диастолическое АД среди мужчин и женщин составило 92,3 ± 10,4 и 89,4 ± 10,8 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,4$). В группе пациентов с СД, имеющих комбинированные осложнения, у мужчин значения АД были значимо ниже, чем у женщин. В этой группе систолическое АД составило в среднем 166,5 ± 18,7 мм рт. ст. среди женщин и 155,9 ± 21,8 мм рт. ст. среди мужчин ($p = 0,02$), а диастолическое АД составило 93,4 ± 9,9 мм рт. ст. у женщин и 88,9 ± 9,5 мм рт. ст. у мужчин ($p = 0,02$). Среди пациентов в группе без осложнений средние значения АД были наиболее низкими. В среднем систолическое АД у женщин составило 153,5 ± 20,4 мм рт. ст., а у мужчин – 145,4 ± 22,7 мм рт. ст. ($p = 0,01$), а диастолическое АД – 89,4 ± 9,2 мм рт. ст. среди женщин и 88,6 ± 9,2 мм рт. ст. среди мужчин ($p = 0,58$).

За эффективный контроль ЧСС у больных СД принималась ЧСС ниже 60 ударов в минуту у больных СД, перенесших инфаркт миокарда, для больных ИБС и СД – в пределах от 50 до 70 ударов в минуту. Целевые уровни ЧСС среди больных СД были выявлены в 24,6% случаев (среди мужчин и женщин в 36,7 и 19,3% случаев, $p = 0,001$). При этом в группе пациентов с макрососудистыми осложнениями контроль ЧСС отмечен у 2,5% пациентов: среди мужчин – у 4,2%, а среди женщин – в 2,0% случаях ($p = 0,3$). Среди больных, имеющих изолированные микрососудистые осложнения, нормальная ЧСС наблюдалась в 42,1% случаев: среди мужчин в 47,1% случаев, среди женщин – 38,1% ($p = 0,6$). Больные группы с комбинированными осложнениями имели нормальные значения ЧСС в 12,3% случаев: из них мужчин было 12,5% и женщин – 12,3% ($p = 0,97$). В группе больных СД без сосудистых осложнений нормальные значения ЧСС отмечены у 45,2% пациентов: среди мужчин – 47,6% и среди женщин – 43,7% ($p = 0,57$).

Контроль ЧСС достигался за счет назначения больным β-адреноблокаторов (в 34,4% случаев). Среди мужчин частота назначений β-адреноблокаторов оказалась выше, чем среди женщин. Так, в группе с макрососудистыми осложнениями β-адреноблокаторы назначались 50,8% женщин и 66,7% мужчин ($p = 0,0002$); в группе с микрососудистыми осложне-

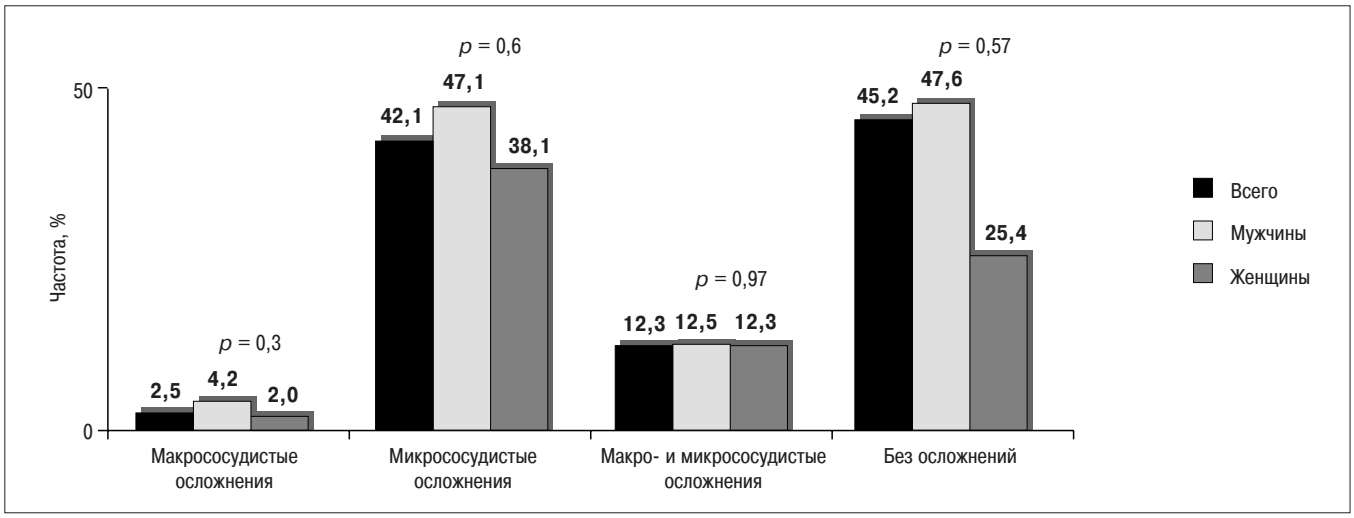


Рисунок 4. Частота выявления целевого уровня ЧСС среди пациентов с СД в зависимости от наличия и типа сосудистых осложнений

ниями – у 23,8% женщин и 17,6% ($p = 0,64$). В группе с комбинированными макро- и микрососудистыми осложнениями женщины принимали β-блокаторы в 57,5% случаев, а мужчины – в 43,8% ($p = 0,16$). Среди пациентов без сердечно-сосудистых осложнений частота назначения β-адреноблокаторов составила 25,2% у женщин и 5,8% у мужчин ($p = 0,0002$).

Анализ частоты назначения β-адреноблокаторов по группам выявил большую частоту назначения данных лекарственных средств пациентам с макрососудистыми осложнениями, при этом чаще мужчинам, чем женщинам. Наименьший процент назначений β-адреноблокаторов отмечен в группе без осложнений. В этой группе выявлена обратная закономерность: женщинам назначались β-блокаторы чаще, чем мужчинам. В группе с комбинированными осложнениями назначение β-адреноблокаторов было в среднем одинаковым и достоверных гендерных различий не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что 2/3 пациентов с СД, находящихся на диспансерном учете, уже имеют микро- и макрососудистые осложнения, причем почти половина женщин с СД, состоящих на учете, имеют макрососудистые осложнения изолированные и каждая пятая – в сочетании с микрососудистыми нарушениями. Обращает на себя внимание очень низкая распространенность микрососудистых осложнений, выявленная среди больных СД, что, вероятно, связано с низким уровнем диагностики данных осложнений на амбулаторно-поликлиническом уровне.

Важно сделать акцент на том, что в реальной клинической практике, несмотря на то, что пациенты находятся на диспансерном учете, три основных параметра (уровень глюкозы, АД и ЧСС), являющиеся факторами риска неблагоприятного прогноза, контролируются в недостаточной степени. Исходя из полученных данных, уровень тощаковой глюкозы контролируется менее чем у половины пациентов, при этом у женщин несколько чаще, чем у мужчин. Кроме того, важен другой факт: у лиц, не имеющих сердечно-сосудистых осложнений, частота контроля глюкозы была наименьшей, что может свидетельствовать о недостаточном внимании к профилактике этих осложнений, которые приводят пациентов с СД к инвалидизации и смерти.

Следует обратить внимание еще на один факт: международные исследования указывают на высокую корреляционную зависимость развития сердечно-сосудистых осложнений не только с повышенным уровнем тощаковой глюкозы, но и с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [20, 21]. К сожалению, HbA1c в реальной амбулаторной клинической практике исследовался только у 5% пациентов из всей выборки исследуемых. При этом из них уровень HbA1c ниже 6,5% оказался только у 13,8% больных СД. У 55,2% больных СД уровень HbA1c оказался между 6,5 и 9,0%. У каждого третьего больного СД уровень HbA1c был выявлен выше 9,0%, что предопределяет неблагоприятный прогноз у этой категории пациентов [22]. Данные исследования UKPDS и ADVANCE четко указывают, что снижение уровня тощаковой глюкозы и гликированного гемоглобина позволяет снизить риск и макро-, и микрососудистых осложнений [23, 24].

В изучаемой популяции больных СД обнаружена очень высокая распространенность АГ, которая составила 99,6% случаев. Эта величина несколько боль-

ше сообщаемой в международных исследованиях, где частота АГ среди пациентов с СД встречается в 60–70% случаев [25]. Вероятно, это обусловлено тем, что выборка пациентов была взята из поликлиники, находящейся в старом историческом районе города, где в основном проживают люди старших возрастных групп. Важно, что выявлена крайне низкая частота достижения целевых значений АД – 1,5% мужчин и 1,0% женщин. Неэффективно леченная АГ является одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и формирования фатальных сосудистых катастроф [26, 27]. В эпидемиологическом плане отсутствие достаточного снижения АД, несомненно, играет отрицательную роль в прогнозе жизни больных с данной патологией [28]. Установлено, что уровень АД у больных СД особенно тесно связан с риском церебрального инсульта. В ходе 7,5-летнего наблюдения за больными СД 2 типа в исследовании UKPDS [29] АГ ассоциировалась с более чем двукратным увеличением риска инсульта. Одновременно в этом же исследовании было проиллюстрировано, что риск инфаркта миокарда увеличивался на 12% с каждым повышением систолического АД на 10 мм рт. ст. Данные исследования ADVANCE показывают, что снижение уровня АД значимо снижает риск микрососудистых осложнений [24].

В исследованной нами выборке число пациентов с СД, достигших целевого уровня АД, было крайне низким и у мужчин, и у женщин. Это совпадает с данными о частоте достижения целевых значений АД в исследованиях ЭПОХА [26], АФИНА [30] и значительно ниже, чем сообщается в клинических исследованиях с четкой титрацией доз антигипертензивных препаратов.

Наши данные свидетельствуют о том, что наличие сердечно-сосудистых осложнений снижает и без того низкую эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с СД. Так, практически ни у одного пациента с микрососудистыми и комбинированными макро- и микрососудистыми сосудистыми осложнениями не было достигнуто целевых значений АД.

В большинстве изученных групп, кроме группы пациентов с изолированными микрососудистыми осложнениями, у женщин цифры АД были значимо выше, чем у мужчин. Наши данные подтверждают результаты других исследований [31, 32], в которых показано, что у женщин с СД уровень АД выше на 10–12 мм рт. ст., чем у мужчин с СД. Несомненно, это в большей степени увеличивает риск неблагоприятных исходов, наблюдаемый у женщин с СД [33, 34].

В последние годы показано, что тахикардия является независимым фактором ухудшения прогноза не только у пациентов с ИБС, но и у здоровых людей. У женщин вообще ЧСС выше, чем у мужчин, и вносит более существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений [35]. Многочисленные исследования указывают, что назначение β-адреноблокаторов и уменьшение ЧСС улучшают прогноз у пациентов с СД [35–38]. Проведенный нами анализ показал, что достижение целевых значений ЧСС крайне редко даже у пациентов с СД и макрососудистыми заболеваниями, несмотря на назначения β-адреноблокаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реальной клинической практике достижение рекомендованных значений параметров, определяющих прогноз у пациентов с СД, не является приоритетом для врачей-терапевтов, кардиологов и эндокринологов амбулаторного звена, с которыми контакт больных с СД является наиболее тесным. Необходимо приложить максимум усилий для изменения этой ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. King H., Aubert R., Herman W. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21 (9): 1414–31.
2. Koivisto V.A., Stevens L.K., Mattock M., et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care 1996; 19 (7): 689–97.
3. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E., et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care 2000; 23 (10): 1516–26.
4. EUROASPIRE II study group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J 2001; 22 (7): 554–72.
5. Davis T., Millns H., Statton I., et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 29. Arch Int Med 1999; 159 (10): 1097–103.
6. Stamler J., Vaccaro J., Neaton J.D., et al. Diabetes, other risk factors, and 12 yeas cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16 (2): 434–44.
7. Hadden D.R., Patterson C.C., Atkinson A.B., et al. Macrovascular disease and hyperglycemia: 10-yaer survival analysis in type 2 diabetes mellitus: the Belfast Diet Study. Diabet Med 1997; 14 (8): 663–72.
8. Hanefeild M., Fischer S., Julius U., et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996; 39 (12): 1577–83.
9. Keen H., Jarrett R.J., McCartney P. The ten-year follow-up of the Bedford survey (1962 – 1972): glucose tolerance and diabetes. Diabetologia 1982; 22 (2): 73–8.

10. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1999. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl. 1): 1–114.
11. American College of Endocrinology. Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. Endocrinology Pract 2002; 8 (Suppl. 1): 1–82.
12. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. Diabet Med 1999; 16 (9): 716–30.
13. Nilsson P.M., Gudbjo-Ornsdottir S., Eliasson B., Cederholm J., for the Steering Committee of the National Diabetes Register in Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden 1996–99. J Hum Hypertens 2003; 17 (1): 37–44.
14. UK Prospective Diabetes Stady Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. 1998; 317 (7160): 703–13.
15. Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией (2006 год). Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии 2007; 2: 1–9.
16. Anselmino M., Bartnik M., Malmberg K., et al. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007; 14(1): 28–36.
17. Lowel H., Koenig W., Engel S., et al. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. Diabetologia 2000; 43 (2): 218–26.
18. van Domburg R.T., van Miltenburg, van Zijl A.J., et al. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (7): 1534–9.
19. Timmer J.R., van der Horst I.C., de Luca G., et al. Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2005; 95 (11): 1375–7.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131): 837–53.
21. Karalliedde J., Gnudi L. ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the Merits control in type 2 diabetic patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(6): 1796–8.
22. Soo Yeon S., Nesto R.W. Implications of intensive glycemic control on cardiovascular disease: early reports from the ACCORD and ADVANCE Trials. Rev Cardiovasc Med 2008; 9(1): 1–4.
23. Radermecker R.P., Philips J.C., Jandrain B., et al. Blood glucose control and cardiovascular disease in patiens with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. Rev Med Liege 2008; 63(7–8): 511–8
24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358(24): 2545–59.
25. Ахмедзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. Распространенность артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал 2006; 1: 48–51.
26. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА 2003. Кардиология 2004; 11: 50–3.
27. Guidelines Subcommitte. 2003 European Society of Hypertension guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011–53.
28. Adler A., Stratton I.M., Neil H., et al. Assotiation of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321 (7258): 412–9.
29. Davis T., Millns H., Statton I., et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 29. Arch Int Med 1999; 159: 1097–103.
30. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Лечение артериальной гипертонии у женщин. Consilium Medicum 2009; 11(1): 21–9.
31. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Сахарный диабет у женщин с артериальной гипертензией: характеристика и эффективность антигипертензивной терапии по данным исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2011; 6(1): 5–15.
32. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективность лечения артериальной гипертонии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья 2008; 3(4): 5–13.
33. Hu G., Jousilahti P., Qiao Q., et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. Diabetologia 2005; 48(5): 856–61.
34. Huxley R., Barzy F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease association with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. Asian Pacific Cohort Studies Collaboration 1996–2005. 2006; 332(7533): 73–8.
35. Shalnova S., Plavinskaya S., Williams D., et al. The association of heart rate and mortality in Russian and US men aged 40–59. Cardiovasc Risk Factors 1997; 7(1): 36–42.
36. Singh B.N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6(4): 313–31.
37. Чазова Л.В., Калинина А.М., Маркова Е.В. и др. Сахарный диабет: распространенность, связь с факторами риска ИБС, прогностическое значение (эпидемиологическое исследование). Терапевтический архив 1996; 68(1): 15–8.
38. Dyer A.R., Persky V., Stamler J., et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings of three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1980; 112 (6): 736–49.

ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин. ***Цель исследования:*** *изучить клинико-анамнестические и инструментально-лабораторные особенности ИМ у мужчин и женщин и госпитальные исходы заболевания.* ***Методы:*** *проведено ретроспективное исследование случаев установленного ИМ. Выживаемость отслеживалась по информации о дате и причине смерти, полученной в поликлинике по месту жительства.* ***Результаты:*** *проанализированы истории болезни 1071 больного, из них 45,7% – женщины, средний возраст – 65,9 ± 12,8 лет. Обнаружено преобладание мужчин среди больных в возрасте до 60 лет, а женщин – старше 75 лет (для тренда p < 0,001). С женским полом независимо были связаны старший возраст, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек (для всех p < 0,001). У женщин при поступлении отмечались более высокие значения систолического артериального давления (p = 0,021), уровня глюкозы и холестерина крови, более низкая скорость клубочковой фильтрации (для всех p < 0,001), меньшие размеры полости левого желудочка (p < 0,001) и меньшая масса миокарда левого желудочка (p = 0,013). Уровень госпитальной летальности у женщин составил 13,5%, у мужчин – 10,0% (при поправке с учетом факторов, ассоциированных с женским полом, p = 0,931). Показано, что высокий риск летального исхода определялся старшим возрастом, выраженностью почечной дисфункции, отсутствием гипертонической болезни, наличием сахарного диабета, классом сердечной недостаточности по Killip.* ***Заключение:*** *у больных ИМ с женским полом ассоциированы старший возраст, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек. Коррекция госпитальной летальности с учетом этих параметров нивелирует различия групп, разделенных по полу.*

Ключевые слова: женщины, мужчины, инфаркт миокарда, факторы риска, летальность.

Myocardial infarction (MI) is the main reason of cardiovascular death both in men and women. ***Objective:*** *to study clinical, anamnestic and laboratory MI peculiarities in men and women and hospital outcomes of the disease.* ***Methods:*** *MI cases were studied retrospectively. The survival rate was measured according to the information on the cause and the date of death provided by local outpatient clinic.* ***Results:*** *medical histories of 1071 patients were analyzed (female – 45.7%, age – 65.9 ± 12.8 years). Male patients predominated in a group of patients younger that 60 years old, older patients were mainly female (for the trend p < 0.001). Female were independently associated with older age, diabetes, arterial hypertension and chronic kidney disease (p < 0.001 for all). Women had higher blood pressure (p = 0.021), glucose and cholesterol level, lower glomerular filtration (p < 0.001 for all), smaller left ventricular size (p < 0.001) and myocardium mass (p = 0.013) at the time of hospitalization. In-hospital mortality was 13.5% in female and 10.0% in male (corrected p = 0.931). High mortality risk was defined with older age, severity of renal dysfunction, absence of arterial hypertension, diabetes and Killip class of heart failure.* ***Conclusion:*** *patients with MI showed association of female sex with the age, diabetes, arterial hypertension, chronic kidney disease. Correction of in-hospital mortality by these parameters smoothes the difference between the groups divided according to the age.*

Key words: women, men, myocardial infarction, risk factors, mortality.

О.Н.Курочкина[1], А.А.Спасский[2], А.Л.Хохлов[3]

[1] Коми филиал Кировской государственной медицинской академии, Сыктывкар;
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова;
[3] Ярославская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Курочкина Ольга Николаевна, *к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 Коми филиала Кировской государственной медицинской академии.*
Адрес: *167000 Сыктывкар, ул. Бабушкина, д. 11,*
тел.: (8212) 20-08-57,
e-mail: *olga_kgma@mail.ru*

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из ведущих причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и самой частой причиной внезапной смерти [1, 2]. В Российской Федерации ежегодно ИМ развивается у 0,2–0,6% мужчин в возрасте 40–59 лет; заболеваемость ИМ возрастает до 1,7% у мужчин старшей возрастной группы (60–64 лет) [1, 2]. Женщины в молодом и среднем возрасте заболевают примерно в 2,5–5 раз реже мужчин, что связано с более поздним развитием у них атеросклероза. После наступления менопаузы разница в заболеваемости мужчин и женщин существенно уменьшается [3], что связано со снижением у них защитной роли эстрогенов [4, 5].

Среди женщин, госпитализируемых с ИМ, чаще, чем среди мужчин, встречаются больные пожилого и старческого возраста [6]. Кроме того, у женщин с ИМ отмечается большее количество сочетанных заболеваний [7, 8]: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность [9, 10]; их состояние чаще может быть охарактеризовано как нестабильное [11]. Характеристики состояния больных, госпитализируемых с ИМ, позволяют определять группу риска летального исхода в стационаре [12]. Факторы риска летального исхода ИМ группируются как переменные с независимым от пола больного и пол-зависимым и изолированным в пределах пола влиянием на госпитальный прогноз заболевания [12].

Целью настоящего исследования явились изучение клинико-анамнестических и инструментально-лабораторных особенностей ИМ у мужчин и женщин и госпитальные исходы заболевания.

МЕТОДЫ

Источник данных

Проведен анализ историй болезни пациентов с установленным заключительным диагнозом «инфаркт миокарда», проходивших лечение в ГУ РК «Кардиологический диспансер» с 2003 по 2009 гг. включительно.

Анализируемые параметры – возраст, пол, время от появления болевого синдрома до госпитализации, результаты клинического осмотра при поступлении, лабораторных и функциональных исследований, сведения о сопутствующих заболеваниях, осложнениях и исходах ИМ. Скорость клубочковой фильтрации высчитывалась по формуле MDRD [13], стадия хронической болезни почек устанавливалась в соответствии с классификацией K/DOQI 2002 [14].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ XLSTAT 7.5.2. Применялись стандартные параметры описательной статистики. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные величины представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, осуществлялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. В отдельных случаях (при непараметрическом распределении значений переменной, определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова) для описания количественных переменных использована медиана (25; 75 процентиль). Сравнение таких количественных величин осуществлялось с использованием U-теста Манна-Уитни (для двух независимых выборок). Корреляционный анализ количественных признаков выполнен по Пирсону с расчетом коэффициента корреляции (*r*). Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Для сравнения дискретных величин в независимых группах использован критерий Пирсона χ^2 для частотной таблицы 2 × 2 с введением поправки на непрерывность (по Йетсу). Анализ связи независимых факторов с зависимой бинарной переменной (летальный исход в стационаре у мужчин и женщин) осуществлялся с помощью бинарной логистической регрессии. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось с помощью отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, как имеющие тенденцию – при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика женщин и мужчин с ИМ

В исследование включен 1071 больной (45,8% – женщины), из них с ИМ и подъемом ST (ИМпST) – 590 (55,1%), без подъема ST – 481 (44,9%) пациент. Средний возраст больных – 65,9 ± 12,8 лет. Обнаружено преобладание мужчин в возрастной группе до 60 лет, а женщин – в группе старше 75 лет (для тренда $p < 0,001$; *рис. 1*). В целом женщины были старше мужчин на 9 лет (95% ДИ 7,7–10,3). Изучение анамнеза больных, перенесших ИМ, позволило установить различия в частоте сопутствующих заболеваний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин (*табл. 1*). У женщин чаще встречались СД, гипертоническая болезнь (ГБ), тяжелая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

В целях выявления независимых факторов, ассоциированных с женским полом, то есть определяющих различие сравниваемых групп, пол был использован в качестве зависимой переменной при проведении многофакторного анализа с использованием метода бинарной логистической регрессии. Все остальные анамнестические, клинические, лабораторные и функциональные переменные использовались в качестве предикторов (*табл. 2*). Многофакторный анализ анамнестических, клинических, лабораторных и функциональных показателей позволил установить, что с женским полом были связаны возраст, СД, ГБ, ХБП ($p < 0,0001$ для всех параметров). С одинаковой частотой отмечались перенесенный ИМ, ранее выполненное стентирование коронарных артерий; вместе с тем женщинам реже проводилось аорто-коронарное шунтирование.

Анализ сроков госпитализации показал, что 341 (58,7%) мужчина и 295 (60,2%) женщин поступали

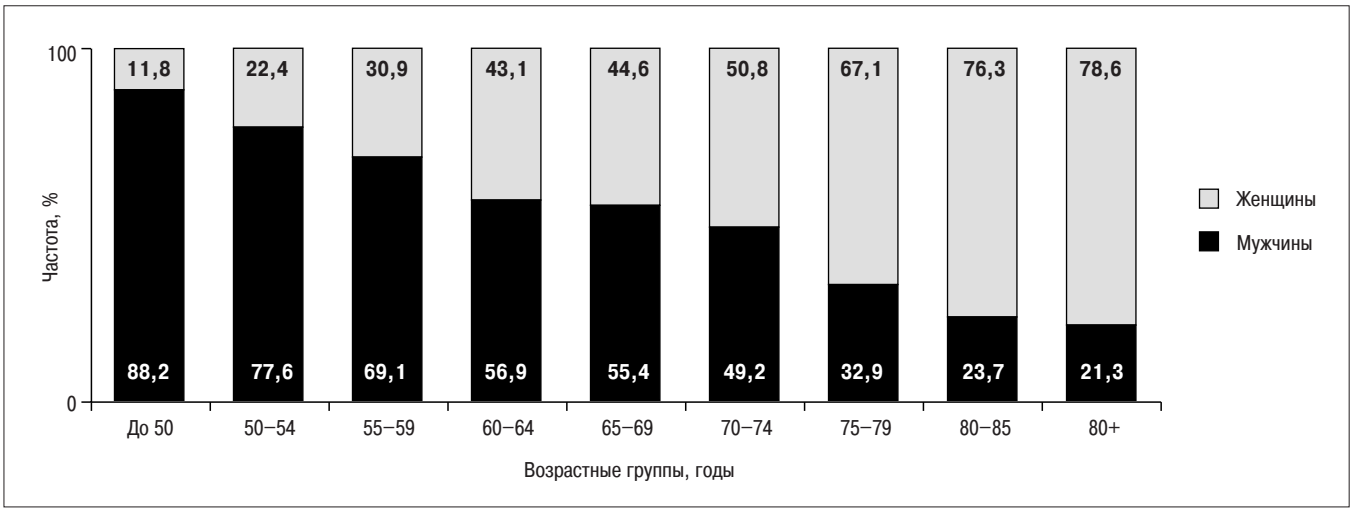


Рисунок 1. Возрастная структура групп мужчин и женщин с ИМ

Таблица 1

Сравнительная характеристика мужчин и женщин с ИМ

Показатели	Мужчины (*n* = 581)	Женщины (*n* = 490)	*p*
Возраст, годы	61,8 ± 11,8	70,6 ± 9,8	0,001
ОНМК, абс. (%)	71 (12,2)	86 (17,5)	0,018
СД, абс. (%)	65 (11,2)	170 (34,7)	0,001
ГБ, абс. (%)	581 (72,9)	450 (91,8)	0,001
ХСН (ФК III и IV), абс. (%)	113 (19,4)	177 (36,1)	0,001
Ожирение, абс. (%)	38 (6,5)	62 (12,6)	0,001
ХБП (стадия III–V), абс. (%)*	126 (22,4)	260 (54,5)	0,001
ИМ, абс. (%)	203 (34,9)	177 (36,1)	0,518
АКШ, абс. (%)	9 (1,5)	0 (0)	0,015
Стентирование, абс. (%)	12 (2,1)	5 (1,0)	0,264

Примечание здесь и далее: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМ – инфаркт миокарда, АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

* Признак определен для 564 мужчин и 478 женщин.

Таблица 2

Независимые факторы, ассоциированные с женским полом

Показатели	Коэффициент	*p*
Возраст	0,064	0,001
Класс Killip	0,170	0,279
ОЛЖН	–0,194	0,600
СД	1,129	0,001
Ожирение	0,577	0,064
ГБ	1,284	0,001
ХСН (ФК III и IV)	–0,023	0,911
ОНМК	–0,120	0,626
ХБП	1,048	0,001

Примечание здесь и далее: ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность.

в стационар в течение первых шести часов с момента развития клинического события (p = 0,663; *рис. 2*). В первые два часа с момента развития ИМ мужчины (168; 28,9%) и женщины (140; 28,6%) госпитализировались одинаково часто (p = 0,968). Вместе с тем значительная часть больных – 102 (17,6%) мужчины и 77 (15,7%) женщин – госпитализировались относительно поздно – после первых суток с момента развития ИМ (p = 0,455).

Клинико-диагностические характеристики мужчин и женщин с ИМ

Клинико-диагностические характеристики больных ИМ при поступлении представлены в *таблице 3*. При поступлении у мужчин и женщин одинаково часто регистрировались как элевация, так и депрессия сегмента ST. С учетом поправки на возраст выяв-

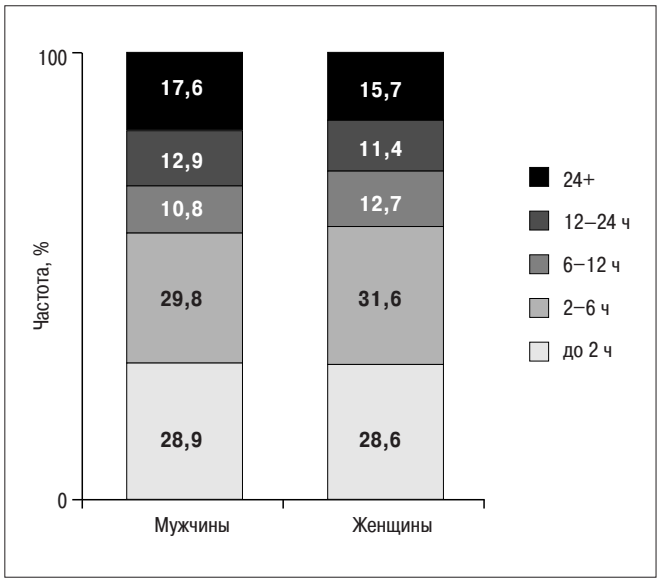


Рисунок 2. Распределение больных ИМ в соответствии со сроками поступления в стационар

лено, что наличие подъема ST на ЭКГ имело отрицательную обратную связь с возрастом, т.е. чаще встречалось у молодых пациентов. Не было отмечено различий и в частоте развития Q-типа ИМ. Сравниваемые группы были сопоставимы и по частоте встречаемости первичного ИМ.

При поступлении у женщин были отмечены более высокие значения систолического АД, тогда как значения диастолического АД, а также ЧСС в сравниваемых группах не различались. У женщин были отмечены более высокие значения глюкозы и холестерина крови, более низкая скорость клубочковой фильтрации. Уровни тропонина и креатинина при поступлении в группах не различались (см. *табл. 3*).

ЭхоКГ-исследование было выполнено (медиана) на 8-е (5; 11) сутки с момента госпитализации. Анализ ЭхоКГ-характеристик показал, что у женщин были меньше размеры полости левого желудочка и масса миокарда левого желудочка (*табл. 4*). Однако коррекция этих показателей с учетом площади поверхности тела различия нивелировала. Диаметр левого предсердия у мужчин и женщин с ИМ был одинаковым. Значения фракции выброса левого желудочка в обеих группах также не различались.

Осложнения и исходы ИМ у мужчин и женщин

По данным однофакторного бинарного логистического анализа выявлено, что у женщин ИМ протекал более тяжело: при поступлении чаще определялась сердечная недостаточность III–IV классов по Killip, уже в стационаре чаще развивалась острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) (*табл. 5*). С учетом факторов, ассоциированных с женским полом (см. *табл. 2*), была проведена корректировка различий частоты встречаемости Killip III и IV, которая нивелировала разли-

Таблица 3

Клинико-диагностические характеристики больных ИМ при поступлении

Показатели	Мужчины (*n* = 581)	Женщины (*n* = 490)	*p*
ИМ с подъемом сегмента ST, абс. (%)*	326 (56,1)	264 (53,9)	0,503
Депрессия сегмента ST, абс. (%)	328 (56,5)	303 (61,8)	0,085
Q-тип ИМ, абс. (%)	302 (52,0)	236 (48,1)	0,237
Первичный ИМ, абс. (%)	378 (65,1)	313 (63,9)	0,735
САД, мм рт. ст.	135,8 ± 29,9	139,9 ± 33,6	0,021
ДАД, мм рт. ст.	85,8 ± 18,2	86,6 ± 18,6	0,365
ЧСС, уд/мин	80,7 ± 22,3	83,1 ± 23,3	0,147
Тропонин, нг/мл	6,6 (1,8; 25,4)	6,4 (1,7; 22,6)	0,249
МВ-КФК, Ед/л	44 (21; 106)	35 (20; 70)	0,419
Глюкоза, ммоль/л	7,1 ± 2,8	9,3 ± 4,4	0,001
Холестерин, ммоль/л	5,3 ± 1,3	6,0 ± 1,3	0,001
Гемоглобин, г/л	136,6 ± 17,3	124,5 ± 16,1	0,001
Креатинин, мг/дл	1,13 ± 0,5	1,14 ± 0,8	0,803
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	79,4 ± 26,1	61,1 ± 21,2	0,001

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

* При поступлении и в период госпитализации.

Таблица 4

ЭхоКГ характеристики у мужчин и женщин с ИМ

Показатели	Мужчины (n = 581)	Женщины (n = 490)	p
ППТ, м^2	1,77 ± 0,16	1,72 ± 0,13	0,001
КДР, см Индекс КДР, см/м^2	5,4 ± 0,6 3,05 ± 0,4	5,2 ± 0,7 3,02 ± 0,5	0,001 0,276
КСР, см Индекс КСР, см/м^2	4,2 ± 0,7 2,37 ± 0,5	3,8 ± 0,8 2,21 ± 0,6	0,001 0,086
ТМЖП, см ТЗС, см	1,19 ± 0,3 0,67 ± 0,22	1,21 ± 0,2 0,69 ± 0,16	0,182 0,095
ММЛЖ, г Индекс ММЛЖ, г/м^2	295,1 ± 100,8 153,8 ± 70,6	280,6 ± 81,2 149,1 ± 64,2	0,013 0,230
Диаметр ЛП	4,13 ± 0,56	4,12 ± 0,52	0,762
ФВ, %	49,9 ±11,1	50,0 ± 11,5	0,885

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ. Индексы рассчитаны путем коррекции значений признака с учетом ППТ.

Таблица 5

Осложнения и исходы ИМ у мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n = 581)	Женщины (n = 490)	p
Killip III и IV классы, абс. (%)	84 (14,5)	120 (24,5)	0,001
ОЛЖН, абс. (%)	87 (14,9)	117 (23,9)	0,001
Рецидив ИМ, абс. (%)	34 (5,8)	31 (6,3)	0,778
Госпитальная летальность, абс. (%)	58 (10,0)	66 (13,5)	0,093

чия в группах, разделенных по полу (p = 0,130). С частотой данного осложнения ассоциировались: возраст (p = 0,001), стадия ХБП (p = 0,001), ГБ (p = 0,002), СД (p = 0,031). Корректировка различий в частоте возникновения ОЛЖН также нивелировала различия по полу (p = 0,702). Развитие ОЛЖН было связано с возрастом (p < 0,001), стадией ХБП (p < 0,001), ГБ (p = 0,018).

Уровень госпитальной летальности у женщин также имел тенденцию к более высоким значениям. Вместе с тем коррекция с учетом указанных факторов нивелировала различия в группах, разделенных по полу (p = 0,931). Риск летального исхода определялся возрастом (p < 0,001), степенью почечной дисфункции (p = 0,006), отсутствием ГБ (p < 0,001), наличием СД (p = 0,032), классом сердечной недостаточности по Killip (p < 0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ретроспективное исследование показало, что развитие и течение ИМ у мужчин и женщин имеют свои особенности. Как и в предыдущих исследованиях [6, 12], в нашем исследовании установлено, что у большинства женщин ИМ развился в пожилом возрасте. Как и в ряде других исследований [15, 16], нами отмечено, что у женщин в анамнезе чаще встречались СД, ГБ, тяжелая сердечная недостаточность, ХБП, ожирение, ОНМК. Выявлены факторы, связанные с женским полом: возраст, СД, ГБ, ХБП; частота стентирования коронарных артерий и аорто-коронарного шунтирования в анамнезе не зависела ни от пола, ни от возраста больных.

Анализ сроков госпитализации показал, что более половины больных поступали в стационар в течение первых шести часов; доля поздно госпитализируемых больных в нашем исследовании была меньше, чем в проведенных ранее исследованиях [6]. В отличие от других исследований [6], различий в сроках госпитализации между мужчинами и женщинами выявить не удалось.

Элевация и депрессия сегмента ST, Q-тип ИМ при поступлении у мужчин и женщин определялись с одинаковой частотой. Группы не различались по уровню диастолического АД и ЧСС при поступлении; в то же время у женщин отмечались более высокие цифры систолического АД. Женщины имели более высокие показатели глюкозы и холестерина

крови, сниженную скорость клубочковой фильтрации. Уровни тропонина, МВ-КФК, креатинина при поступлении и выписке не различались в группах. Анализ ЭхоКГ-характеристик показал, что у женщин были меньше размеры полости левого желудочка и масса миокарда левого желудочка. Однако коррекция этих показателей с учетом площади поверхности тела различия нивелировала. Фракция выброса левого желудочка в обеих группах также была одинаковой.

У женщин чаще определялся класс Killip III и IV, развивалась ОЛЖН. Коррекция с учетом факторов, ассоциированных с женским полом, нивелировала различия в группах, разделенных по полу. Таким образом, различия в частоте встречаемости тяжелого течения ИМ у мужчин и женщин определялись разницей в возрасте, степенью почечной дисфункции, наличием СД, отсутствием ГБ. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [17]. При коррекции госпитальной летальности мужчин и женщин с учетом значимых факторов показано, что частота летального исхода определялась возрастом, степенью почечной дисфункции, наличием СД, отсутствием ГБ, тяжестью ИМ и не зависела от пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ИМ выявлены независимые переменные, ассоциированные с женским полом: возраст, СД, ГБ, ХБП. Коррекция тяжести течения ИМ и госпитальной летальности с учетом этих параметров нивелирует различия в группах, разделенных по полу; выявлены факторы, определяющие тяжелое течение ИМ и летальный исход: возраст, дисфункция почек, отсутствие ГБ, СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы. Терапевтический архив 2004; 6: 22–4.
2. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 3: 94–101.
3. Betteridge D.J., Morrell J.M. Clinicians' quide to lipids and coronary heart disease. London. Neinheim. NewYork: Chapman and hall medical, 1998; 276.
4. Chiamvimonvat V., Sternberg L. Coronary artery disease in women. Can Fam Physician 1998; 44: 2709–17.
5. Frishman W.H., GombergMaitland M., Catanese J., et al. Differences between male and female patients with regard to baseline demographics and clinical outcomes in the asymptomatic cardiac ischemia (ACIP) trial. Clin Cardiol 1998; 3: 184–90.
6. Семакина С.В., Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики инфаркта миокарда и ранний постгоспитальный прогноз заболевания у мужчин и женщин. Проблемы женского здоровья 2010; 2: 12–21.
7. Braunwald E., Zipes P.D., Libby P., Bonow R.O. Heart disease: 7 edition, 2005; 1–27; 1951–65.
8. Murphy B., Worcester M., Higgins R., et al. Causal attributions for coronary heart disease among female cardiac patients. J Cardiopulm Rehabil 2005; 25(3): 135–43.
9. Devon H.A., Zervic J.J. Symptomes of acute coronary syndromes: Are there gender differences? A review of the literature. Heart Lung 2002; 31(4): 235–45.
10. Collins L., Douglas P.S. Acute coronary syndromes. In Douglas PS (ed): Cardiovascular Health and Disease in Women. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 316–42.
11. Wenger N.K. Social support and coronary heart disease in women: The challenge to learn more. Eur Heart J 1998; 19: 1603–5.
12. Сайгитов Р.Т. Острый коронарный синдром: клинико-генетические аспекты прогнозирования и профилактики. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М., 2007. 47.
13. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–70.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): 1–266.
15. Hochman J.S., Tamis J.E., Thompson T.D., et al. Gender, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1999; 341: 226–32.
16. Vaccarino V., Krumholz H.M., Yarzebski J., et al. Sex differences in 2 year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. Ann Intern Med 2001; 134(3): 173–81.
17. Тавлуева Е.В. Гендерные особенности формирования и прогноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Кемерово, 2012.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ, ЭНДОТЕЛИНА-1 И ПАРАОКСОНАЗЫ-1 КАК ФАКТОР РИСКА КАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА Х У ЖЕНЩИН

Дисфункция эндотелия микроваскулярного русла коронарных артерий является одним из возможных патофизиологических механизмов развития кардиального синдрома Х. Предполагается, что микроваскулярная дисфункция у женщин с кардиальным синдромом Х может быть генетически детерминирована. ***Цель исследования:*** *изучить ассоциацию полиморфных маркеров 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы (ecNOS3), Lys198Asn гена эндотелина-1 (EDN1) и Q191R гена параоксоназы-1 (PON1) с риском развития микроваскулярной стенокардии у женщин.* ***Методы:*** *в исследование включены женщины с кардиальным синдромом Х (n = 36), ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне значимого (> 70%) стеноза коронарной артерии (n = 115) и без ИБС (n = 71). Генотипирование образцов крови выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.* ***Результаты:*** *различий групп по распределению частот аллелей и генотипов генов ecNOS 4a/4b и Q191R PON1 обнаружено не было. При анализе полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1 у женщин с кардиальным синдромом Х выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллеля Asn в гетеро- и гомозиготном состоянии в сравнении с группой женщин с ИБС (p < 0,001) и без ИБС (p < 0,001). При этом относительный риск развития кардиального синдрома Х у женщин с генотипом AsnAsn198 + LysAsn198 был выше в 20,3 раза (95% ДИ 5,7–71,9) по сравнению с носителями генотипа LysLys198 без ИБС в анамнезе.* ***Заключение:*** *полиморфизм Lys198Asn гена эндотелина-1 ассоциирован с развитием кардиального синдрома Х у женщин.*

Ключевые слова: женщины, кардиальный синдром Х, эндотелиальная NO синтаза, эндотелин-1, параоксоназа-1, гены, полиморфизм.

Dysfunction of macrovascular endothelium of coronary arteries is one of possible cardiac syndrome X mechanisms. It is supposed that micro vascular dysfunction in women with cardiac syndrome X can be genetically determined. ***Objective:*** *to study the association of polymorphous markers 4a4b gene endothelium NO synthase (ecNOS3), Lys198Asn gene of endotheline-1 (EDN1) and Q191R gene of paraoxonase-1 (PON1) and the risk of microvascular angina in women.* ***Methods:*** *the study included women with cardiac syndrome X (n = 36), coronary heart disease (CHD) with significant (> 70%) coronary artery stenosis (n = 115) and without CHD (n = 71). Genetic typing of blood samples was performed with polymerase chain reaction with subsequent restrictive analysis.* ***Results:*** *there were no found group differences in frequencies of ecNOS 4a4b and Q191R PON1 alleles and genotypes. The analysis of polymorphous marker Lys198Asn EDN1 in women with cardiac syndrome X showed statistically significant increase frequency of occurrence of allele Asn in hetero- and homozygous state compared with the group with CHD (p < 0.001) and without CHD (p < 0.001). Relative risk of cardiac syndrome X in women with genotype AsnAsn198 + LysAsn198 increases 20.3 times higher (95% CI 5.7–71.9) compared to those with LysLys198 without CHD.* ***Conclusion:*** *polymorphism Lys198Asn gene of endotheline-1 is associated with cardiac syndrome X in women.*

Key words: women, cardiac syndrome X, endothelium NO synthase, endotheline-1, paraoxonase-1, gene, polymorphism.

В.С.Феоктистова[1], А.С.Липунова[1], М.Г.Колесниченко[1], И.А.Леонова[1], О.В.Сироткина[1, 2], С.А. Болдуева[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург;

[2] Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова, Гатчина

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Феоктистова Валерия Сергеевна, *ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии Северо-Западного ГМУ им. И.И.Мечникова*
Адрес: 195030 Санкт-Петербург, ул. Наставников, 21-94,
тел.: *(812) 521-74-21,*
e-mail: *lerissima@yandex.ru*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у женщин входит в число наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и имеет как медицинскую, так и социальную значимость. В большинстве случаев симптоматика ИБС обусловлена атеросклеротическим поражением коронарных артерий, однако нередко у женщин с клинико-инструментальными признаками ИБС изменения в коронарных артериях при ангиографии не выявляются. С 1973 г. в мировой кардиологической практике данное состояние обозначают терминами «кардиальный синдром Х» или «микроваскулярная стенокардия» [1]. Распространенность кардиального синдрома Х среди женщин с болями в грудной клетке, по данным мировой литературы, составляет от 39 до 62% [2]. Несмотря на достижения кардиологии последних лет, однозначного понимания критериев диагностики и методов лечения кардиального синдрома Х до сих пор нет.

Основная роль в патогенезе кардиального синдрома Х отводится эндотелиальной дисфункции, характеризующейся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации мелких коронарных артерий и повышенной их склонностью к вазоконстрикции, что приводит к снижению субэндокардиальной перфузии миокарда, выявляемой при магнитно-резонансной или позитронно-эмиссионной томографии [2]. Предполагают, что эндотелиальная дисфункция при микроваскулярной стенокардии, прежде всего, обусловлена

дисбалансом биодоступности эндогенного оксида азота (NO) и увеличением выработки базального эндотелина-1 в плазме. Еще одним механизмом микроваскулярной дисфункции у женщин с кардиальным синдромом X может быть повышенный оксидативный стресс, который связан с избыточным накоплением перекисей окисленных липидов (ПОЛ) и нарушением их нейтрализации, что приводит к повреждению эндотелия [3, 4].

На сегодняшний день научных работ, посвященных изучению генетической предрасположенности к кардиальному синдрому X, крайне мало [5–7]. В то же время вышеперечисленные биологические субстанции, оказывающие влияние на функцию эндотелия, находятся под генетическим контролем, следовательно, и микроваскулярная дисфункция у женщин с кардиальным синдромом X может быть генетически детерминирована. Так, основной эндотелиальный фактор релаксации кровеносных сосудов NO вырабатывается из L-аргинина при участии фермента NO-синтазы. Эндотелиальная NO-синтаза кодируется геном *NOS3*, расположенным на хромосоме 7q36. В интроне 4 данного гена локализован минисателлит ecNOS 4a/4b, представленный двумя аллелями из четырех (аллель 4a) или пяти (аллель 4b) тандемных повторов размером 27 п.н. В европейских популяциях аллель с пятью повторами встречается значительно чаще, чем с четырьмя. У лиц, гомозиготных по редкому аллелю, повышен уровень нитратов и нитритов (NO_x) в крови, что напрямую связано со скоростью выработки NO эндотелием сосудов. Это свидетельствует о потенциальной роли аллеля 4a в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [8]. W.Kolasińska-Kloch и соавт. в своей работе показали, что пациенты с кардиальным синдромом X и генотипом 4a4a *ecNOS* имели более низкий уровень NO_x натощак по сравнению с пациентами с генотипом 4b4b [5]. I.Sinici и соавт., наоборот, выдвинули предположение, что аллель 4a является протективным в отношении развития кардиального синдрома X, так как по результатам их исследования аллель 4a чаще встречался в группе здоровых лиц, чем у больных [7]. Таким образом, вклад минисателлита ecNOS 4a/4b в развитие микроваскулярной стенокардии до конца не определен.

Эндотелин-1 – мощный вазоконстриктор, синтезируется клетками эндотелия и может быть ответственен за нарушения коронарного кровотока в микрососудистом русле. Большое количество исследований показало, что плазменные уровни циркулирующего эндотелина-1 существенно повышены у пациентов с кардиальным синдромом X. Более того, была обнаружена прямая связь между уровнем эндотелина-1 и нарушением коронарных сосудистых реакций у этих пациентов [9, 10]. Ген *EDN1*, кодирующий эндотелин-1, находится на хромосоме 6p24-23. Предполагают, что однонуклеотидный полиморфизм этого гена, приводящий к замене аминокислот лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198 полипептидной цепи, обуславливает белковую структуру и активность фермента. Для носителей аллеля Asn характерен более высокий уровень эндотелина-1 в плазме, в то время как генотип LysLys ассоциирован с наименьшим уровнем эндотелина-1 [11]. Хорошо изучено влияние данного полиморфного маркера на развитие артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений [12–14]. Показана связь полиморфизма *Lys198Asn EDN1* с риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [15]. Вместе с тем на сегодняшний день остается неизвестным вклад данного полиморфизма в развитие кардиального синдрома X.

Как упоминалось выше, не последняя роль в патогенезе кардиального синдрома X отводится повышенному оксидативному стрессу. Одним из основных белков, регулирующих содержание ПОЛ в плазме, является параоксоназа-1, пониженная каталитическая активность которой обусловлена как генетическими факторами, так и токсическими воздействиями окружающей среды [16]. Опубликован ряд работ, в которых сообщается о снижении активности параоксоназы и повышении содержания маркеров оксидативного стресса у больных с кардиальным синдромом X [3, 4]. В кодирующей области гена PON1, расположенного на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22.1), идентифицирован полиморфный маркер, приводящий к аминокислотным заменам в молекуле белка параоксоназы – глутамина (Q аллель) на аргинин (R аллель) в 191 позиции аминокислотной последовательности. Обнаружено повышение концентрации продуктов ПОЛ в плазме крови лиц с генотипами QR191 и RR191 по сравнению с носителями генотипа QQ191 [17].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфных маркеров 4a4b гена эндотелиальной NO-синтазы (ecNOS3), Lys198Asn гена эндотелина-1 (*END1*) и Q191R гена параоксоназы-1 (*PON1*) с риском развития кардиального синдрома X у женщин.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на кафедре факультетской терапии Санкт-Петербургской ГМА

им. И.И.Мечникова и на базе 2-го кардиологического отделения ГМПБ №2 (г. Санкт-Петербург) в 2007–2010 гг.

Участники исследования

В исследование включали женщин с кардиальным синдромом X, установленным на основании следующих клинико-инструментальных данных: наличие типичных приступов стенокардии, положительная проба с физической нагрузкой (тредмил-тест) и отсутствие атеросклероза и спазма венечных артерий при коронарографии. У больных этой группы были исключены другие возможные кардиальные причины возникновения торакалгии: гипертрофия левого желудочка, кардиомиопатии, пороки сердца.

В исследование также включали женщин с клиническими проявлениями ИБС и атеросклеротическим поражением коронарных артерий (стеноз просвета артерии > 70%), верифицированным при коронарографии. Еще одну контрольную группу сравнения составили женщины без клинико-инструментальных признаков ИБС и с отсутствием отягощенной наследственности по ИБС со стороны ближайших родственников.

Обследование проводилось после подписания информированного согласия на проведение исследования. Все пациентки и женщины контрольной группы были представительницами славянской популяции, являлись жительницами Санкт-Петербурга и Ленинградской области и не были связаны узами родства.

Генетическое исследование

Собранная в стерильные пластиковые пробирки – вакутейнеры, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта, кровь замораживалась и хранилась при –20 °С. ДНК выделяли из лейкоцитов крови стандартным фенол-хлороформным методом. Лизис клеток проводили по методу Канкеля [11].

Для идентификации полиморфного минисателлита ecNOS 4a4b использовали амплификацию соответствующего участка гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [18]. Для амплификации необходимого фрагмента гена были использованы два праймера: F5′-AGGCCCTATGGTAGTGCCTTT-3′и R5′-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAT-3′. Амплификацию проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 67,0 мМ Tris-HCl, pH 8,8, 16,6 мМ $(NH_4)_2SO_4$, 0,1% Tween 2,0, 2,5 мМ MgCl, 0,25 мкМ каждого праймера, 200 мкМ dNTR, 1 единица активности (1ед.) Taq ДНК полимеразы и 1 мкг геномной ДНК. Для предотвращения испарения реакционной смеси в ходе ПЦР поверх ее наслаивали 25 мкл вазелинового масла. После первоначальной денатурации при +93 °С в течение 3 минут, 33 цикла амплификации вели в следующем температурно-временном режиме: плавление: +93 °С – 50 сек, отжиг: +56 °С – 50 сек, синтез: +72 °С – 50 сек. После завершения 33 циклов амплификации проводили заключительный синтез при +72 °С в течение 10 минут. В результате ПЦР получали фрагменты размером 393 п.н. в случае аллеля 4a и 420 п.н. в случае аллеля 4b, которые подвергались электрофоретическому разделению при 30мА (150 В) в 12% полиакриламидном геле (ПААГ) в трис-боратном буфере. Продолжительность электрофореза определяли по движению красителей ксилен-цианола и бромфенолового синего в ПААГ. Результаты визуализировались в УФ-свете после окрашивания бромистым этидием.

Идентификацию полиморфных маркеров Lys198Asn гена *END1* и Q191R гена *PON1* проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом [14, 19].

Для определения полиморфизма Lys198Asn в гене эндотелина-1 использовали следующие праймеры: F5′-ATGATCCCAAGCTGAAGGGCTA-3′ и R5′-CAGGGCTCTCCGTGGAGGCTAT-3′[14]. Состав реакционной смеси и условия электрофоретического разделения были аналогичны описанным ранее. Температурно-временной режим отличался температурой отжига +52 °С. В результате ПЦР получали амплификат размером 116 п.н. Для проведения рестрикционного анализа продукт амплификации инкубировали с 1 ед. рестриктазы AsuNHI (СибЭнзим, Россия) в соответствующем буферном растворе при +37 °С в течение 12 часов. Фрагменты рестрикции ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 6% ПААГ. Данный рестрикционный анализ позволял идентифицировать мутантный (Asn) и нормальный аллель (Lys), так как нормальный аллель содержит сайт рестрикции и образуются фрагменты 97 и 19 п.н., в случае мутантного аллеля сайт рестрикции отсутствует и остается фрагмент 116 п.н.

Для идентификации полиморфизма Q191R гена *PON1* использовали праймеры: F5′-TATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3′и R5′-CACGCTAAACCCAAATACATCTC-3′ [19]. Состав реакционной смеси и условия электрофоретического разделения были аналогичны описанным ранее. Температурно-временной режим отличался температурой отжига +60 °С. В результате ПЦР соответствующего участка гена *PON1* получали амплификат размером 99 п.н. Для проведения рестрикционного анализа продукт амплификации инкубировали с 1 ед. рестриктазы Kzo9I (Сиб-Энзим, Россия) в соответствующем буферном

растворе при +37 °С в течение 12 часов. После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 6% ПААГ. Рестрикционный анализ позволял идентифицировать мутантный (R) и нормальный аллели (Q), так как мутантный аллель содержит два сайта рестрикции и образуются фрагменты 40, 28 и 31 п.н., в случае нормального аллеля – один сайт рестрикции и образуются фрагменты 40 и 59 п.н.

Статистический анализ

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. (StatSoft Inc, США). Достоверность различий частотных распределений анализируемых аллелей между исследуемыми группами определяли точным критерием Фишера. При сравнении частот генотипов в исследуемых группах носители мутантных аллелей в гетеро- и гомозиготном состоянии были объединены. Средние величины приведены со стандартным отклонением, их сравнение выполнено с помощью теста Крускала-Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Относительный риск (ОР) рассчитывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) по формуле: ОР = a / b × d / c, где a и b – число больных, имеющих и не имеющих мутантный аллель соответственно; c и d – число лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих мутантный аллель соответственно. Границы ДИ вычисляли по формулам:

$OP_{min} = OP^{(1 - 1,96/\sqrt{\chi^2})}$, $OP_{max} = OP^{(1 + 1,96/\sqrt{\chi^2})}$, где $\chi^2 = ((a \times d - b \times c) - 0,5n)^2 \times (n - 1)/(n_0 \times n_1 \times m_0 \times m_1)$; $n_1 = a + b$; $n_0 = c + d$; $m_1 = a + c$; $m_0 = b + d$; $n = n_1 + n_0 + m_1 + m_0$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 36 женщин с кардиальным синдромом X (средний возраст 55,6 ± 7,7 лет), 115 пациенток с ИБС и верифицированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (средний возраст 52,7 ± 5,7 года), в контрольную группу вошла 71 женщина без ИБС (средний возраст 51,3 ± 10,8 года). Женщины с кардиальным синдромом X были достоверно старше пациенток с ИБС и лиц контрольной группы ($p = 0,005$). Группы женщин с ИБС и контрольной группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,053$).

Распределение генотипов 4b4b, 4a4b и 4a4a полиморфного маркера 4a/4b ecNOS3 у пациенток с кардиальным синдромом X в группе женщин с ИБС и в контрольной группе представлено в *таблице 1*. Статистически значимых различий исследуемых групп обнаружено не было: при сравнении женщин с кардиальным синдромом X и с ИБС $p = 0,642$ ($df = 1$), при сравнении женщин с кардиальным синдромом X и контрольной группы $p = 0,424$ ($df = 1$), женщин с ИБС и контрольной группы $p = 0,098$ ($df = 1$).

При анализе полиморфизма Lys198Asn EDN1 (см. *табл. 1*) в группе женщин с кардиальным синдромом X отмечено статистически значимое увеличение частоты встречаемости мутантного аллеля Asn гена эндотелина-1 в гетеро- и гомозиготном состоянии по сравнению с группой женщин с ИБС и атеросклеротическим поражением коронарных артерий ($p < 0,001$; $df = 1$) и с группой контроля ($p < 0,001$; $df = 1$). Вместе с тем у женщин с ИБС и атеросклеротическим поражением коронарных артерий была отмечена более низкая частота гетеро- и гомозигот по аллелю Asn гена эндотелина-1 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,002$; $df = 1$). Относительный риск развития кардиального синдрома X у носителей генотипов AsnAsn198 + LysAsn198 возрастал в 20,3 раза (95% ДИ 5,73–71,89) по сравнению с носителями генотипа LysLys198 в контрольной группе (женщины без ИБС).

Таблица 1

Распределение генотипов генов *ecNOS3*, *EDN1* и *PON1* в группе женщин с коронарным синдромом X, с ИБС и без атеросклеротического поражения коронарных сосудов

Позиции	*ecNOS* 4a4b			*EDN1* Lys198Asn			*PON1* Q191R		
Генотипы	**4b4b**	**4a4b**	**4a4a**	**LysLys**	**LysAsn**	**AsnAsn**	**QQ**	**QR**	**RR**
Группа с КСХ (n = 36), абс. (%)	21 (58)	13 (36)	2 (6)	1 (3)	32 (89)	3 (8)	20 (55)	14 (39)	2 (6)
Группа с ИБС (n = 115), абс. (%)	62 (54)	48 (42)	5 (4)	69 (60)*	36 (31)	10 (9)	57 (50)	51 (44)	7 (6)
Группа без ИБС (n = 71), абс. (%)	47 (66)	23 (32)	1 (2)	26 (37)**	44 (62)	1 (1)	37 (52)	32 (45)	2 (3)

Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении женщин с кардиальным синдромом X (КСХ) и с ИБС при наличии гемодинамического стеноза коронарных артерий; ** $p < 0,001$ при сравнении группы с КСХ и группы без ИБС (во всех случаях при объединении носителей LysAsn + AsnAsn против LysLys).

Распределение генотипов QQ, QR и RR генотипов полиморфного маркера Q191R PON1 в сравниваемых группах статистически не различалось (см. табл. 1). При сравнении группы женщин с кардиальным синдромом X и контрольной группы $p = 0{,}736$ ($df = 1$), при сравнении женщин с кардиальным синдромом X и пациенток с ИБС $p = 0{,}530$ ($df = 1$), при сравнении пациенток с ИБС и женщин контрольной группы $p = 0{,}736$ ($df = 1$). Во всех случаях сравнение проводилось при объединении носителей QR и RR генотипов против носителей генотипа QQ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании были изучены отдельные полиморфные сайты генов-кандидатов, которые предположительно связаны с развитием кардиального синдрома X у женщин. В качестве генов-кандидатов были выбраны гены *ecNOS3*, *EDN1*, *PON1*, так как все они, каждый в отдельности или в совокупности, оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия.

По результатам многочисленных исследований было показано, что дисбаланс между высвобождением эндотелина-1 и NO является типичным для пациентов с кардиальным синдромом X [20]. Однако остаются противоречивыми данные о том, что является первопричиной этого нарушения: сниженная выработка NO или же избыточная продукция эндотелина-1. Некоторые исследователи считают, что повышенные уровни эндотелина 1 ассоциированы с нормальными уровнями NO_x, так как эндотелин 1 не в состоянии снизить выработку NO эндотелием, в то время как NO способен подавить вазоконстрикторные эффекты эндотелина 1 и снизить его выработку гладкомышечными клетками [20]. В то же время W.Kolasińska-Kloch и соавт. в своей работе отметили статистически значимое снижение концентрации базальной NO_x и отношения NO_x/эндотелин-1 у больных с кардиальным синдромом X по сравнению с контрольной группой [9]. Изучение полиморфного минисателлита ecNOS также не привело к однозначным результатам [5, 7]. В нашем исследовании у женщин с кардиальным синдромом X чаще встречался генотип 4b4b, вместе с тем при сравнении частот распределения генотипов *ecNOS* с группой женщин с ИБС и атеросклерозом и группой без ИБС статистически значимых различий обнаружено не было.

До сих пор остается неясным механизм, отвечающий за высокий базальный уровень эндотелина-1 у пациенток с кардиальным синдромом X. Высказываются предположения, что одной из причин может быть присутствие высокого уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА), который, ингибируя высвобождение NO, вызывает дефект в отрицательной обратной связи NO на высвобождение эндотелина-1 [20]. Тем не менее до настоящего момента не изучалась генетическая детерминированность высоких концентраций эндотелина-1 среди пациентов, страдающих микроваскулярной стенокардией. Выбор полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 в нашем исследовании в качестве гена-кандидата определялся именно тем, что носительство аллеля Asn сопряжено с повышенным уровнем эндотелина-1 в плазме. Мы обнаружили статистически значимое увеличение частоты аллеля Asn в гомо- и гетерозиготном состоянии в группе женщин с кардиальным синдромом X. Риск развития микроваскулярной стенокардии у женщин с генотипами AsnAsn198 или LysAsn198 возрастал в 20 раз по сравнению с таковым у носителей генотипа LysLys198. Чтобы объяснить снижение частоты встречаемости аллеля Asn гена *EDN1* у пациенток с ИБС и атеросклерозом коронарных артерий необходимо продолжить исследования.

Другой механизм развития микроваскулярной дисфункции – повреждение эндотелиальных клеток продуктами ПОЛ вследствие нарушения их нейтрализации параоксоназой-1. В исследовании M.Gur и соавт. у пациентов с кардиальным синдромом X было обнаружено увеличение содержания в плазме гидропероксидаз липидов, снижение активности параоксоназы-1 и антиоксидативного статуса в целом, что указывает на повышение оксидативного стресса [4]. Более того, высказываются предположения, что высокие концентрации АДМА также могут быть обусловлены возрастанием оксидативного стресса у больных с кардиальным синдромом X [20]. Опубликована работа, где говорится о связи пониженной активности параоксоназы-1 с замедлением коронарного кровотока у больных, страдающих ИБС [21]. Однако ассоциаций полиморфного маркера Q191R гена *PON1* с развитием кардиального синдрома X в ранее проведенных работах выявить не удалось [6]. В нашей работе мы также не обнаружили статистически значимых различий в распределении частот генотипов данного полиморфизма в исследуемых группах.

Возможно, отсутствие ассоциации полиморфизмов 4a/4b *ecNOS3* и Q191R *PON1* с развитием кардиального синдрома X обусловлено малым размером выборки, и для более определенных выводов необходимы дальнейшие исследования в

этом направлении. При этом вклад полиморфизма Lys198Asn *EDN1* в развитие кардиального синдрома X у женщин представляется очевидным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическое типирование аллельных вариантов Lys198Asn гена эндотелина-1 может быть одним из диагностических критериев в формировании группы женщин с высоким риском развития кардиального синдрома X. Отсутствие ассоциаций полиморфизмов генов NO-синтазы и параоксоназы-1 не доказывает отсутствия их влияния на микроваскулярную дисфункцию, по-видимому необходимы дальнейшие исследования на более обширных выборках. На сегодняшний день кардиальный синдром X продолжает оставаться заболеванием без четких диагностических критериев, и пока до конца не ясно, как предупредить развитие данного синдрома. На наш взгляд, результаты настоящего исследования указывают на важность дальнейшего изучения молекулярных основ кардиального синдрома X, которые могут помочь в формировании алгоритмов диагностики данного заболевания и разработке эффективных систем профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kemp H.G., Vokonas P.S., Cohn P.F., et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. Am J Med 1973; 54: 735–42.
2. Banks K, Lo M, Khera A. Angina in women without obstructive coronary artery disease. Curr Cardiol Rev 2010; 6(1): 71–81.
3. Kayikcioglu M., Saygi S., Azarsiz E., et al. Serum paraoxonase 1 activity and oxidative markers of LDL in patients with cardiac syndrome X. Acta Cardiol 2007; 62(3): 245–9.
4. Gur M., Yildiz A., Demirbag R., et al. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. Coron Artery Dis 2007; 18(2): 89–95.
5. Kolasińska-Kloch W., Jabrocka A., Kieć-Wilk B., et al. Relations between endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting gene polymorphisms and certain biochemical parameters in patients with cardiac syndrome X. Przegl Lek 2004; 61(6): 743–6.
6. Sesal C., Ciloglu F., Peker I., et al. Role of angiotensin converting enzyme, paraoxonase 1 55, 192 gene polymorphisms in syndrome X and coronary heart disease. Pak J Biol Sci 2009; 12(1): 46–51.
7. Sinici I., Atalar E., Kepez A., et al. Intron 4 VNTR polymorphism of eNOS gene is protective for cardiac syndrome X. J Investig Med 2010; 58(1): 23–7.
8. Воронько О.Е., Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д. и др. Полиморфный минисателлит ecNOS4a/4b в гене эндотелиальной NO-синтазы и сердечно-сосудистые заболевания. Молекулярная биология 2000; 34 (5): 875–7.
9. Kolasińska-Kloch W., Leśniak W., Kieć-Wilk B., et al. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. Scand J Clin Lab Invest 2002; 62(1): 7–13.
10. Kaski J.C., Pérez Fernández R. Microvascular angina and syndrome X. Rev Esp Cardiol 2002; 55 (1): 10–6.
11. Lahiri D.K., Bye S., Nurnberger J., et al. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yeilds of genomic DNA from whole-blood samples then do nine other methods tested. J Biochem Biophys Methods 1992; 25: 193–205.
12. Asai T., Ohkubo T., Katsuya T., et al. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study. Hypertension 2001; 8: 1321–4.
13. Jin J.J., Nakura J., Wu Z., et al. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. Hypertension 2003; 41: 163–7.
14. Минушкина Л.О., Петрова И.Р., Романова Т.А. и др. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтетазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии. Кардиология 2005; 1: 41–6.
15. Colombo M.G., Ciofini E., Paradossi U., et al. ET-1 Lys198Asn and ET(A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study. Cardiology 2006; 105(4): 246–52.
16. Родыгина Т.И., Демина Е.П., Шейдина А.М. и др. Влияние вариантов генов ABCA 1 транспортера и параоксоназы-1 на риск развития и тяжесть течения атеросклероза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2007; 4: 21–8.
17. Bub A., Barth S.W., Watzl B., et al. Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in healthy young men on a low-carotenoid diet supplemented with tomato juice. Br J Nutr 2005; 93(3): 291–7.
18. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Затейщикова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2002; 3: 30–4.
19. Akhmedova S., Anisimov S., Yakimovsky A., et al. Gln – Arg 191 polymorphism of paraoxonase and Parkinson's disease. Humen Heredity 1999; 49: 178–80.
20. Piatti P., Fragasso G., Monti L.D., et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. Circulation 2003; 107(3): 429–36.
21. Yildiz A., Gur M., Yilmaz R., et al. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. Atherosclerosis 2008; 197(1): 257–63.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Вторичная профилактика церебрального инсульта в настоящее время недостаточно эффективна. ***Цель исследования:*** *изучить состояние тромбоцитарного гемостаза у женщин, перенесших ишемический инсульт.* ***Методы:*** *в остром периоде ишемического инсульта были обследованы 35 женщин, из них 15 пациенток с атеротромботическим и 20 – с лакунарным инсультом. Контрольную группу составили 12 здоровых женщин. Тяжесть состояния больных исходно и при выписке оценивали по шкалам NIHSS и Ранкина. Проводили клинический анализ крови, на 10-й день заболевания – аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегометрию и проточную цитометрию. Путем генотипирования определяли наличие точечной мутации гена тромбоцитарного гликопротеина 1bα (c.3550C>T).* ***Результаты:*** *у пациенток с лакунарным инсультом течение болезни было менее тяжелым, чем у женщин с атеротромботическим инсультом – при поступлении по шкале NIHSS 4 (2; 7) и 8 (7; 12) баллов (p < 0,01); при выписке – 2 (1; 4) и 4 (3; 5) балла соответственно (p < 0,01). Различий в степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при сравнении женщин с инсультом и контрольной группы обнаружено не было. Доля тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, была выше у женщин с инсультом (базальный уровень экспрессии соответственно 3,1% [0,9; 5,0] и 0,3% [0,2; 2,0], p = 0,046; после стимуляции АДФ – 29,7% [22,5; 43,2] и 1,0% [0,4; 17,8], p = 0,013). Различий в частоте встречаемости мутантной аллели гена тромбоцитарного гликопротеида 1bα у женщин в сравниваемых группах обнаружено не было. У пациенток с атеротромботическим инсультом отмечена положительная корреляция значений оценки тяжести состояния при выписке с уровнем экспрессии на тромбоцитах рецепторов 1bα.* ***Заключение:*** *у женщин с ишемическим инсультом отмечена повышенная экспрессия тромбоцитами мембранных факторов, характеризующихся тромбогенными свойствами, что коррелирует с тяжестью течения болезни.*

Ключевые слова: женщины, ишемический инсульт, тромбоциты, агрегация, Р-селектин, ген, тромбоцитарный гликопротеин 1bα.

Secondary prevention of cerebral stroke currently not effective enough. ***Objective:*** *to study the platelet haemostasis in women after ischemic stroke.* ***Methods:*** *35 women in acute period of stroke: 15 ones with atherotrombotic stroke and 20 ones with lacunar stroke were included into the study. 12 women were in control group. Severity of a disease was estimated twice (initially and at the time of discharge) with NIHSS and Rankin scale. Blood tests were performed during the observation period, on 10th day ADP-induced agregometry and flowing cytometry was performed. Dotted mutation of platelet glycoprotein gene 1bα (c.3550C>T) was discovered with genetic typing.* ***Results:*** *patients with lacunar stroke had less severe disease than those with atherothrombotic stroke with initial NIHSS score 4 (2; 7) vs. 8 (7; 12) (p < 0.01); discharge score was 2 (1; 4) and 4 (3; 5) respectively (p < 0.01). There were no differences in ADP-induced platelet aggregation in women with stroke and in control group. The concentration of platelets expressing P-selectine was higher in women with stroke (with basic expression levels 3.1% [0.9; 5.0] and 0.3% [0.2; 2.0], p = 0.046; ADP-stimulation levels 29.7% [22.5; 43.2] and 1.0% [0.4; 17.8], p = 0.013). The prevalence of mutant alleles of platelet glycoprotein 1bα gene was similar in both groups. Patients with atherothrombotic stroke showed positive correlation disease severity at the time of discharge and receptors 1bα expression on the platelets surface.* ***Conclusion:*** *women with ischemic stroke have increased platelet expression of thrombogenic membrane factors which are correlated with the severity of a disease.*

Key words: women, ischemic stroke, platelets, aggregation, P-selectine, gene, platelet glycoprotein 1bα.

В.В.Голдобин[1], Е.Г.Клочева[1], П.М.Асадуллаева[1], Т.В.Вавилова[1], О.В.Сироткина[1,2], А.Б.Ласковец[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург;
[2] Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Голдобин Виталий Витальевич,
к.м.н., доцент кафедры неврологии СЗГМУ
Адрес: *195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47,*
тел.: *(812) 543-00-61,*
e-mail: *vgoldobin@inbox.ru*

Важность церебрального инсульта как медико-социальной проблемы обусловлена высокими показателями летальности и инвалидизации пациентов [1]. До настоящего времени механизмы развития ишемического инсульта окончательно не ясны. Определяющую роль в патогенезе атеротромботического и лакунарного инсультов играет взаимодействие тромбоцитов с эндотелиоцитами сосудистой стенки [2]. Именно по этой причине важной составляющей вторичной профилактики ишемического инсульта является назначение антитромбоцитарных препаратов. Однако на современном этапе развития медицины антиагрегантная терапия позволяет снизить риска развития инсульта на 25% [3] при том, что повторный ишемический инсульт в течение пяти лет развивается у 16–42% больных [3, 4]. Это обуславливает необходимость определения особенностей терапии для различных групп пациентов.

Клиническими особенностями ишемического инсульта у женщин являются возникновение заболевания в более позднем возрасте, тяжелое течение инсульта и менее благоприятный, чем у мужчин, прогноз [5, 6]. В метаанализе исследований эффективности вторичной профилактики инсульта

было показано, что у женщин в постменопаузе удается достичь менее выраженного ингибирования агрегации тромбоцитов, чем у мужчин соответствующего возраста [7]. Теоретически это может способствовать более тяжелому течению инсульта у женщин и указывать на необходимость агрессивной антиагрегантной терапии [8]. В менопаузальном возрасте у женщин наблюдается снижение порога активации тромбоцитов вследствие увеличения экспрессии на их поверхности молекул адгезии и CD40, что связывают с недостаточной стимуляцией тромбоцитарных рецепторов к эстрогену [9]. В клинических исследованиях было выявлено снижение частоты ишемического инсульта у женщин, но не мужчин, принимающих ацетилсалициловую кислоту с целью первичной профилактики заболевания [10]. Однако эффективность вторичной профилактики ишемического инсульта ацетилсалициловой кислотой не отличалась у мужчин и женщин. Следует отметить, что связь патогенетических вариантов ишемического инсульта и активности тромбоцитов в настоящее время изучена недостаточно. В доступной нам литературе не встретилось данных о параметрах тромбоцитарного гемостаза у женщин, перенесших атеротромботический и лакунарный инсульт.

Целью исследования являлось изучение состояния тромбоцитарного гемостаза у женщин, перенесших ишемический инсульт.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проводилось в Клинике нервных болезней СЗГМУ им. И.И.Мечникова и ангионеврологическом отделении Городской больницы Святой преподобномученицы Елизаветы (Санкт-Петербург).

Участники исследования

В исследование включали здоровых женщин (контрольная группа) и пациенток с ишемическим инсультом в острой стадии (основная группа), подтвержденным при компьютерной томографии (КТ) головного мозга.

В исследование не включали женщин младше 18 и старше 85 лет, беременных, а также женщин, постоянно принимавших антикоагулянтные препараты, пациенток при наличии острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, фибрилляции предсердий, острой сердечной недостаточности, с хронической сердечной недостаточностью выше 2-го функционального класса (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), пороками клапанов сердца. Кроме того, в исследование не включали женщин после коронарной ангиопластики/аортокоронарного шунтирования, ангиопластики брахиоцефальных артерий, каротидной эндартерэктомии, протезирования клапанов сердца, с сопутствующими хроническими заболеваниями головного мозга (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, опухоли), заболеваниями системы крови (полицитемией, идиопатической тромбоцитемией, тромбоцитопенией, тромбастенией), с хронической почечной недостаточностью с проведением гемодиализа. В исследование не включали также и пациенток, постоянно принимающих антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Клинические группы

Для сравнения клинических и гемореологических показателей при различных патогенетических вариантах инсульта были выделены две группы пациенток: с атеротромботическим и лакунарным инсультами. Диагноз атеротромботического инсульта устанавливали при обнаружении стеноза соответствующей очагу артерии > 50% по данным дуплексного сканирования, отсутствии признаков кардиогенной эмболии и при размере очага поражения головного мозга > 20 мм при КТ [11]. Диагноз лакунарного инсульта устанавливали при наличии в клинической картине лакунарного синдрома, отсутствии признаков кардиогенной эмболии, стеноза ипсилатеральной мозговой артерии > 50%, размере очага поражения головного мозга < 20 мм при КТ [11].

КТ головного мозга проводилась всем пациенткам на 2–5-й день от развития заболевания для верификации очага ишемии в веществе мозга, оценки его размеров и локализации (*рис. 1*).

Неврологическое обследование

Оценка состояния пациентов проводилась на момент поступления и при выписке с применением шкалы инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS), которая характеризует основные нарушения при церебральном инсульте [12, 13], и шкалы Ранкина, которая позволяет оценить степень инвалидизации в повседневной жизни [14, 15]. Значение < 5 баллов по шкале NIHSS свидетельствует о легком инсульте, 5–20 баллов – об инсульте средней тяжести, > 20 баллов – о тяжелом инсульте. Данные шкалы Ранкина позволяют говорить об очень благоприятном течении инсульта при 0–1 баллах, благоприятном – 2–3 баллах, неблагоприятном – при 4–6 баллах.

Гематологические исследования

При поступлении и на 10-й день от развития инсульта проводили клинический анализ крови и

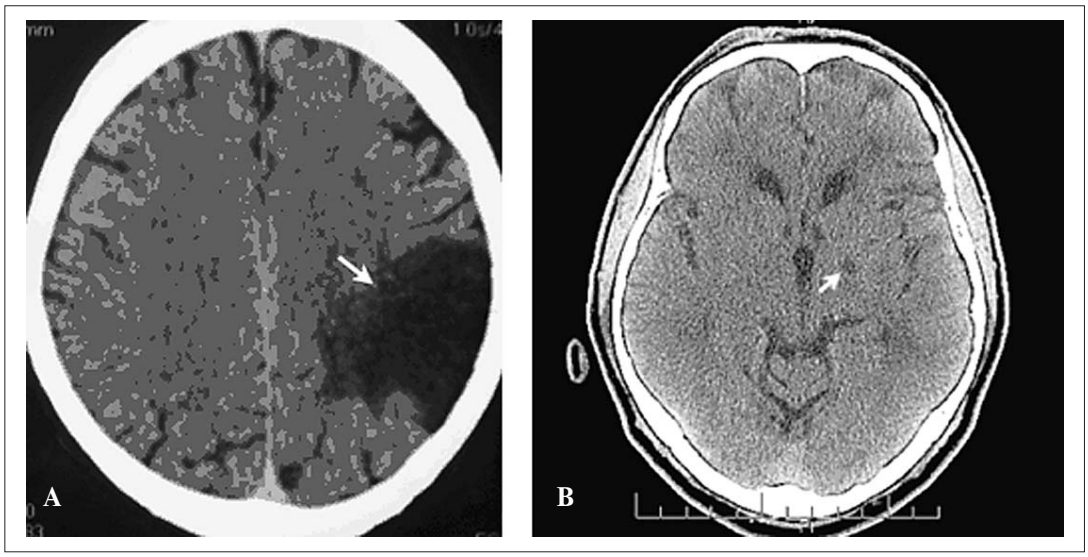


Рисунок 1. КТ головного мозга пациентки Н. с атеротромботическим (А) и пациентки Ф. с лакунарным инсультом (В)

Примечание: стрелками указаны очаги ишемического инсульта.

аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегометрию, проточную цитометрию осуществляли только на 10-й день от развития инсульта.

Венозную кровь забирали в утреннее время, натощак. В условиях процедурного кабинета под венозным жгутом проводилась венепункция локтевой вены иглой 21G со свободным током крови через вакутейнер в вакуумные полипропиленовые пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта K_2 и K_3 соль этинилдиаминтетрауксусной кислоты (для гематологического анализа, молекулярно-генетического исследования) и 3,8% цитрата натрия (для агрегометрии и проточной цитометрии). Клинический анализ крови выполняли с подсчетом количества тромбоцитов кондуктометрическим методом на автоматических гематологических анализаторах Beckman Coulter LH 500 и MaxM (США). Показатель среднего объема тромбоцита (MPV) рассчитывался прибором автоматически на основании данных гистограммы тромбоцитов.

АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом на агрегометре SOLAR (Солар, Беларусь). Концентрация индуктора (АДФ) составляла 2,5; 5 и 10 мкМ (Sigma-Aldrich, США). Результат теста оценивали по изменению степени светопропускания в точке максимума, а также по скорости агрегации через 30 сек после добавления АДФ.

Содержание рецепторов GP IIb/IIIa (к фибриногену) и GP Ibα (к фактору Виллебранда) на поверхности тромбоцитов, а также число клеток, экспрессирующих Р-селектин, определяли на проточном цитометре CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США). Использовались флуоресцентно меченные моноклональные антитела CD61-FITC, CD62P-PE (Beckman Coulter, США) и VM16d-FITC (Российский кардиологический научно-производственный комплекс). Количество GPIIb/IIIa и GPIbα на поверхности тромбоцитов до и после индукции 10 мкМ АДФ оценивали по показателю средней интенсивности флуоресценции. Экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов оценивали как процент клеток, меченных CD62P-PE до и после индукции 10 мкМ АДФ. На основании результатов теста рассчитывались следующие коэффициенты:

1) ΔGP IIb/IIIa – показывает увеличение (в %) количества рецепторов GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов после индукции АДФ;

2) ΔР-селектина – показывает кратность увеличения тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин после индукции АДФ.

Молекулярно-генетическое исследование

Проводили детекцию точечной мутации гена тромбоцитарного гликопротеида 1bα, локализованного в 13 локусе короткого плеча 17 хромосомы (c.3550C>T – замена C на T в 3550 позиции). Наличие данной миссенс-мутации приводит к замене триптофана на метионин в 145 положении аминокислотной последовательности белка (Thr145Met), в результате чего изменяется функциональная активность рецептора к фактору Виллебранда, что предрасполагает к тромбообразованию [16].

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов крови фенол-хлороформным методом. Лизис клеток проводили по методу Канкеля с использованием реактивов «Хеликон» (Россия). Амплификацию осуществляли на амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия) при помощи

термостабильной высокопроцессивной рекомбинантной Taq ДНК полимеразы (Fermentas, Литва). В результате реакции получали фрагмент 587 п.н., который подвергался ферментативному расщеплению с помощью рестриктазы Hin 1I (1 ед.) в рестрикционном буфере. Продукт рестрикционного анализа электрофоретически разделяли при 30 мА (150В) в полиакриламидном геле в трис-боратном буфере. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Проверка нормальности распределения значений количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Изучаемые количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение для нормального распределения или медианы (25; 75 процентили) для непараметрического распределения. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовались параметрические (*t*-критерий Стьюдента для независимых выборок; *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок) или непараметрические (Пирсона χ^2, Манна-Уитни, Вилкоксона) критерии. Для корреляционного анализа применялись коэффициенты корреляции Пирсона (при нормальном распределении значений признаков) или Спирмена (при непараметрическом распределении). Различия и связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование были включены 35 женщин с ишемическим инсультом в острой стадии и 12 здоровых женщин. Возраст пациенток составил 68,1 ± 9,6 года, женщин контрольной группы – 63,2 ± 5,1 года ($p = 0,097$). Возраст пациенток с атеротромботическим инсультом ($n = 15$) составил 68,9 ± 8,3 года, с лакунарным ($n = 20$) – 67,6 ± 8,3 года ($p = 0,694$).

Основные клинические проявления ишемического инсульта у пациенток с разными патогенетическими вариантами заболевания приведены на *рисунке 2*. Показано, что у больных с атеротромботическим инсультом чаще наблюдался гемипарез ($p = 0,007$), выявлялись расстройства высших корковых функций: афазия, гемианопсия. У трех пациенток с лакунарным инсультом заболевание манифестировало головной болью без очаговых симптомов.

У пациенток с атеротромботическим инсультом наблюдались более высокие значения оценки тяжести состояния (*табл. 1*). При выписке имело

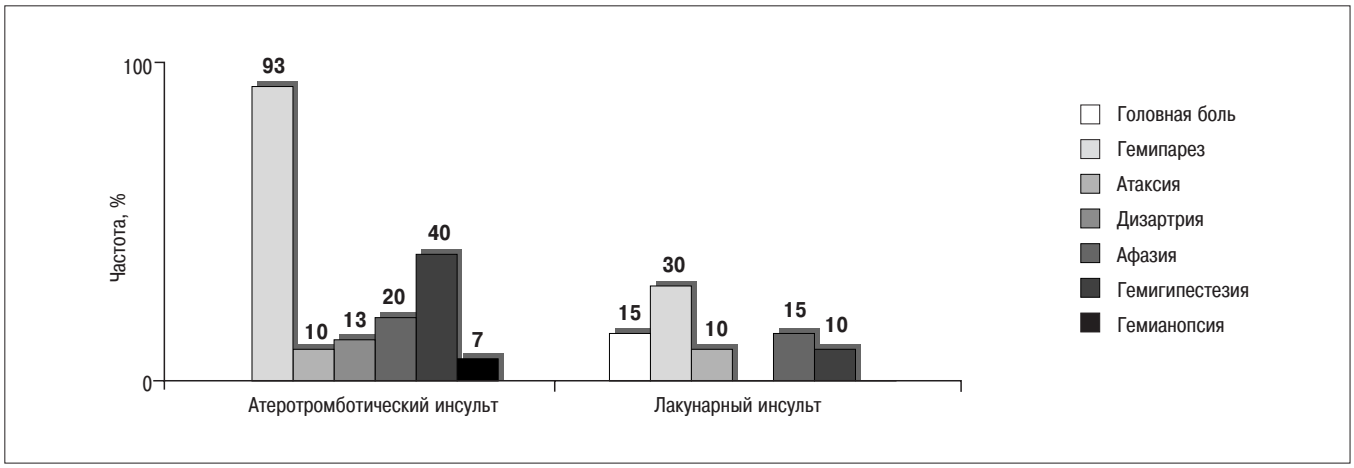


Рисунок 2. Клинические проявления ишемического инсульта у женщин с атеротромботической и лакунарной формами заболевания

Таблица 1

Значения клинических шкал у пациенток с различными вариантами ишемического инсульта

Шкала	Атеротромботический инсульт		*p*	Лакунарный инсульт		*p*
	исходно	при выписке		исходно	при выписке	
NIHSS, баллы	8 (7; 12)	4 (3; 5)	0,002	4 (2; 7)*	2 (1; 4)*	0,001
Ранкина, баллы	3 (3; 4)	2 (2; 2)	0,001	2 (2; 3)*	1 (1; 2)*	0,001

Примечание: * $p < 0,01$ – при сравнении с показателем у женщин с АТИ.

место уменьшение значений этих показателей у пациенток обеих сравниваемых групп.

Результаты клинического анализа крови

Исходно различий числа тромбоцитов и значений MPV у женщин с атеротромботическим и лакунарным инсультом не выявлено ($p = 0,982$ и $p = 0,788$ соответственно). Число тромбоцитов к 10-му дню исследования у женщин как с атеротромботическим, так и с лакунарным инсультом не изменилось (*табл. 2*). В то же время наблюдалось снижение значений MPV, что свидетельствовало об уменьшении размеров тромбоцитов в динамике заболевания.

Агрегация тромбоцитов

У женщин основной группы агрегация тромбоцитов при стимуляции 2,5 мкмоль АДФ увеличивалась на 60,0% (42,5; 79,6), скорость агрегации – на 24,6%/мин (18,4; 32,2), при стимуляции 5 мкмоль АДФ соответственно на 71,3% (49,8; 83,7) и 27,2%/мин (18,2; 39,0). У женщин контрольной группы значения степени и скорости агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию 2,5 мкмоль АДФ составили соответственно 74,8% (59,6; 88,5) (при сравнении с основной группой $p = 0,088$) и 31,4%/мин (23,0; 35,4) ($p = 0,101$); для 5 мкмоль АДФ – 72,7% (58,3; 83,8) ($p = 0,692$) и 36,4%/мин (19,6; 46,0) ($p = 0,269$).

Степень агрегации тромбоцитов при стимуляции 2,5 мкмоль АДФ у женщин с атеротромботическим инсультом составила 64,6% (40,1; 79,6), с лакунарным инсультом – 53,7% (39,3; 75,3) (при сравнении групп $p = 0,354$); скорость агрегации соответственно 22,8%/мин (18,0; 32,8) и 25,6%/мин (19,8; 31,5) ($p = 0,494$). При стимуляции 5 мкмоль АДФ агрегация тромбоцитов увеличивалась на 73,9% (46,4; 82,0) и 65,0% (56,0; 84,1) ($p = 0,973$), скорость агрегации – на 23,3 ± 14,4%/мин и 33,5 ± 14,9%/мин ($p = 0,051$) соответственно.

Экспрессия рецепторов тромбообразования

Доля тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, у женщин основной и контрольной групп представлена в *таблице 3*. В основной группе наблюдались более высокие значения показателя как до, так и после стимуляции АДФ.

У женщин с атеротромботическим инсультом доля тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, до стимуляции АДФ составила 3,3% (1,0; 7,8), с лакунарным инсультом – 2,6% (0,4; 4,9) (при сравнении групп $p = 0,278$), после стимуляции соответственно 35,1% (27,4; 45,5) и 28,9% (3,9; 43,2) ($p = 0,492$). Кратность увеличения доли тромбоцитов с Р-селектином составила соответственно 7,5 (2,6; 15,1) и 7,3 (1,6; 11,3) ($p = 0,426$).

В *таблице 4* представлены результаты проточной цитометрии с определением экспрессии на тромбоцитах рецепторов IIb/IIIa. У женщин контрольной группы были отмечены более высокие значения показателя, чем у женщин с ишемическим инсультом.

Количество рецепторов IIb/IIIa (в единицах интенсивности флюоресценции) до стимуляции АДФ у женщин с атеротромботическим инсультом составило 7,2 ± 1,0, с лакунарным инсультом –

Таблица 2

Значения тромбоцитарных показателей гемограммы у женщин с ишемическим инсультом

Показатели	Атеротромботический инсульт		*p*	Лакунарный инсульт		*p*
	исходно	на 10-й день		исходно	на 10-й день	
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	238 (184; 265)	214 (194; 234)	0,609	230 (180; 275)	228 (189; 314)	0,272
MPV, фл.	10,4 ± 1,1	9,1 ± 1,0	0,001	10,3 ± 1,0	8,7 ± 1,1	0,001

Таблица 3

Экспрессия Р-селектина на тромбоцитах при проточной цитометрии

Группа	Экспрессия Р-селектина		
	базальная, %	стимулированная АДФ, %	Δ*
Основная	3,1 (0,9; 5,0)	29,7 (22,5; 43,2)	7,5 (7,8; 15,2)
Контрольная	0,3 (0,2; 2,0)	1,0 (0,4; 17,8)	2,0 (0,8; 3,6)
p	0,046	0,013	0,083

Примечание: * представлена кратность увеличения экспрессии рецепторов в результате стимуляции АДФ.

Таблица 4

Количество рецепторов IIb/IIIa на тромбоцитах у женщин в сравниваемых группах

Группа	Интенсивность флюоресценции		
	базальная	стимулированная АДФ	Δ, %
Основная	7,1 (6,3; 8,0)	7,9 (7,0; 8,7)	11,4 (7,8; 15,2)
Контрольная	10,0 (7,2; 10,5)	10,4 (8,1; 11,6)	8,1 (5,2; 13,0)
p	0,007	0,008	0,345

7,6 ± 1,8 (при сравнении групп $p = 0,381$), после стимуляции соответственно 8,0 ± 1,2 и 8,3 ± 1,8 ($p = 0,625$). Изменение количества рецепторов IIb/IIIa в результате стимуляции АДФ составило соответственно 12,0 ± 6,3 и 11,6 ± 5,8% ($p = 0,851$).

Экспрессия рецепторов GP Ibα на тромбоцитах у женщин основной группы соответствовала 4,1 ± 1,4 единицам интенсивности флуоресценции, в контрольной – 4,1 ± 1,7 ($p = 0,982$). У женщин с атеротромботическим и лакунарным инсультом различий в уровне экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда обнаружено не было (соответственно 4,1 ± 1,3 и 4,1 ± 1,4; $p = 0,952$).

Результаты генотипирования

При молекулярно-генетическом исследовании гетерозиготное носительство мутантной аллели гена 1bα c.3550C>T в основной группе было обнаружено у девяти пациенток (аллельная частота 12,9%), в контрольной – у одной женщины (аллельная частота 4,2%; $p = 0,419$). В группе пациенток с атеротромботическим инсультом частота мутантной аллели составила 20%, с лакунарным инсультом – 7,5% ($p = 0,236$).

Анализ корреляционных связей

В группе женщин с атеротромботическим инсультом наблюдали положительную корреляцию значений оценки тяжести состояния по шкале NIHSS при выписке и значений Δ для уровня экспрессии P-селектина ($r = 0,580$; $p = 0,048$), а также уровня экспрессии рецепторов 1bα на тромбоцитах ($r = 0,769$; $p = 0,003$). Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция значений уровня базальной и стимулированной экспрессии рецепторов к фибриногену (GP IIb/IIIa) и P-селектина после стимуляции АДФ (r = –0,720 [$p = 0,002$] и $r = –0,706$ [$p = 0,003$]).

В группе женщин с лакунарным инсультом наблюдалась положительная корреляция значений ΔP-селектина с уровнем экспрессии рецепторов 1bα на тромбоците ($r = 0,657$; $p = 0,003$). Также была выявлена положительная корреляция значений MPV на 10-й день заболевания с величиной базальной и стимулированной экспрессии рецепторов к фибриногену на тромбоцитах ($r = 0,613$ [$p = 0,034$] и $r = 0,638$ [$p = 0,026$]).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы наблюдали менее тяжелое течение и более благоприятный прогноз восстановления у пациенток с лакунарным инсультом по сравнению с атеротромботическим инсультом, что согласуется с данными литературы [17]. Причиной данных особенностей принято считать поражение при лакунарном инсульте пенетрирующих артерий, кровоснабжающих небольшие (до 20 мм) участки мозгового вещества. При атеротромботическом инсульте или кардиоэмболическом инсульте поражаются магистральные артерии, и объем очага значительно больше [11].

Значение MPV рассматривают как один из маркеров функционального исхода ишемического инсульта. Снижение значений данного показателя в динамике заболевания может указывать на благоприятный прогноз инсульта у обследованных пациенток [18].

Метод оптической агрегометрии в настоящее время является «золотым стандартом» для анализа активности тромбоцитов. К особенностям агрегометрических данных у женщин относят более высокие, чем у мужчин, степень и скорость агрегации тромбоцитов, а также большие размеры агрегатов [19]. Однако недостатком данной методики является зависимость оптических характеристик от нетромбоцитарных причин: липидемии, протеинемии. Кроме того, в процессе подготовки проб к исследованию *in vitro* происходит изменение активности тромбоцитов. Взаимодействие тромбоцитов с индуктором агрегации может измениться и под влиянием постоянно проводимой антиагрегантной терапии, что позволяет объяснить более высокие значения показателя агрегационного ответа на низкие дозы АДФ в контрольной группе по сравнению с основной.

В основе метода проточной цитометрии заложена высокоспецифичная реакция антиген-антитело, что, предположительно, позволяет отражать ситуацию *in vivo* более адекватно, по сравнению с оптической агрегометрией. Экспрессия P-селектина является специфическим маркером активации тромбоцита, отражающим его конформационные изменения, поскольку в неактивированном состоянии P-селектин депонирован в α-гранулах тромбоцита [20]. Выявление активации тромбоцитов у пациенток с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной может свидетельствовать о предпочтительности данного метода по сравнению со стандартной агрегометрией.

Анализ экспрессии рецепторов к фибриногену на тромбоцитах у пациенток с ишемическим инсультом продемонстрировал достоверно меньшие значения показателя по сравнению с контрольной группой, что может быть связано со снижением MPV у женщин основной группы к 10-му дню болезни и, по нашему мнению, с конформационными изменениями мембраны активированных тромбоцитов.

Мы наблюдали корреляцию значений оценки тяжести заболевания по шкале NIHSS при выписке и P-селектина у женщин с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта, что указывало на худшее восстановление очаговых симптомов у пациенток с активированными тромбоцитами. Экспрессия P-селектина у пациентов с этой формой инсульта может также отражать формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов, поскольку основной лиганд к P-селектину экспрессируется на поверхности лейкоцитов [20].

Корреляция значений оценки тяжести по шкале NIHSS при выписке с экспрессией рецепторов 1bα на тромбоците свидетельствует о менее благоприятном течении острого периода инсульта у пациенток с высокой экспрессией рецепторов к фактору Виллебранда и позволяет предположить прогностическую значимость данного показателя. В доступной нам литературе не встретилось данных об экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците у пациенток с атеротромботическим инсультом. Тромбообразование определяется взаимодействием фактора Виллебранда со специфическими рецепторами клеток крови, в первую очередь тромбоцитов, и образованием комплекса фактор Виллебранда–рецептор к фактору Виллебранда–IX-V. Уровень фактора Виллебранда в крови у пациентов с атеротромботическим инсультом значимо повышен в остром и раннем восстановительном периодах [21, 22]. Перспективным направлением терапии у данных пациентов могут стать препараты, направленные на блокаду рецептора к фактору Виллебранда или комплекса фактор Виллебранда–рецептор к фактору Виллебранда.

Отрицательная корреляция экспрессии рецепторов к фибриногену со значением P-селектина после активации указывает на снижение экспрессии фибриногеновых рецепторов при активации тромбоцита, вероятно, в результате конформационных изменений тромбоцита.

Положительная корреляция ΔP-селектина с экспрессией рецепторов 1bα на тромбоците у пациенток с лакунарным инсультом, наиболее вероятно, отражает большую плотность рецепторов к фактору Виллебранда на активированных тромбоцитах. Также у пациенток с лакунарным инсультом наблюдалась прямая корреляция MPV на 10-й день с экспрессией рецепторов к фибриногену на тромбоците, что указывает на большее количество GPIIb/IIIa на крупных тромбоцитах.

Мутация гена c.3550C>T рецептора 1bα на тромбоците предполагает функциональную перестройку и более высокоактивное состояние рецепторного белка [16]. Указанная мутация часто сочетается совместно с различным числом тандемных повторов гена 1bα, определяющим длину активной «ножки» α-субъединицы гликопротеина 1b [16, 24]. Большая длина «ножки» обеспечивает более эффективное связывание с тромбоцитом [24]. В нашем исследовании мы определяли мутацию c.3550C>T в изолированном состоянии. Данная мутация чаще наблюдалась у пациенток с атеротромботическим инсультом, чем с лакунарным инсультом, но статистически значимого различия отмечено не было, что, вероятно, связано с недостаточно большим числом наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что у пациенток с ишемическим инсультом наблюдается активация тромбоцитарного звена гемостаза. Стандартная агрегометрия недостаточно информативна для оценки активации тромбоцитов у женщин с ишемическим инсультом. Патогенетический вариант инсульта (атеротромботический или лакунарный) не был связан с выраженностью активации тромбоцитов. У женщин с атеротромботическим инсультом экспрессия рецепторов к фактору Виллебранда может иметь прогностическое значение для течения острого периода. Мутация гена рецептора к фактору Виллебранда c.3550C>T чаще выявлялась у женщин с атеротромботическим инсультом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии (Приложение «Инсульт») 2003; 4–9.
2. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005; 248.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient. BMJ 2002; 324(7329): 71–86.
4. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 288.
5. Arnold M., Halpern M., Meier N., et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. J Neurol 2008; 255(10): 1503–7.
6. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2011; 123(4): 18–209.

7. Cavallari L.H., Helgason C.M., Brace L.D., et al. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. Ann Pharmacother 2006; 40(5): 812–7.
8. Meyer D.M., Eastwood J.A., Compton M.P., et al. Sex differences in antiplatelet response in ischemic stroke. Womens Health (Lond Engl) 2011; 7(4): 465–74.
9. Miller V.M., Jayachandran M., Hashimoto K., et al. Estrogen, inflammation, and platelet phenotype. Gend Med 2008; 5(Suppl. A): 91–102.
10. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F., et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 295(3): 306–13.
11. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of sup-type of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. Stroke 1993; 24(1): 35–41.
12. Biller J., Love B., Marsh E.E., et al. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke. Stroke 1990; 21(7): 1008–12.
13. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P., et al. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20(7): 864–70.
14. Bonita R., Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. Stroke 1988; 19(12): 1497–500.
15. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Scott Med J 1957; 2(5): 200–15.
16. Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L., Rivera J., et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. Blood 1998; 92(8): 2771–6.
17. Fisher C.M. Lacunes, small deep cerebral infarcts. Neurology 1965; 15: 774–84.
18. Mayda-Domac F., Misirli H., Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 19(1): 66–72.
19. Bailey A.L., Scantlebury D.C., Smyth S.S. Go red for women: thrombosis and anti-thrombotic therapy in women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(3): 284–8.
20. Harrison P., Cramer E.M. Platelet alpha-granules. Blood Rev 1993; 7(1): 52–62.
21. Franks Z.G., Campbell R.A., Weyrich A.S., et al. Platelet-leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke. Ann NY Acad Sci 2010; 1207: 11–7.
22. Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А. Состояние гемостаза, метаболическая активность тромбоцитов и прогнозирование повторных цереброваскулярных осложнений тромботического характера у сердечно-сосудистых больных в остром периоде ишемического инсульта. Клинико-лабораторный консилиум 2010; 33–34(2–3): 102–6.
23. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura N., et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke – sequential change and differences in stroke subtype. Atherosclerosis 2002; 161(1): 161–8.
24. Lopez J.A., Ludwig E.H., McCarthy B.J. Polymorphism of human glycoprotein Ibα results from a variable number of tandem repeats of a 13-amino acid sequence in the mucin-like macroglycopeptide region. J Biol Chem 1992; 267(14): 10055–61.

РАННИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Особенности патогенеза и терапии ревматоидного артрита (РА) предполагают развитие повреждения почек у больных с данной патологией. ***Цель исследования:*** *выявить ранние маркеры поражения почек у пациенток с РА.* ***Методы:*** *в скрининговое исследование были включены 65 пациенток с РА в возрасте от 18 до 60 лет, находившиеся на лечении в ревматологическом отделении стационара. Из их числа выделена группа пациенток без сопутствующих заболеваний почек, артериальной гипертензии III стадии, заболеваний, сопровождающихся развитием вторичной нефропатии, беременности, хронических заболеваний в стадии обострения (основная группа – 42 женщины). Тубулоинтерстициальная дисфункция определялась по уровню α_1-микроглобулина, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в моче, состояние клубочков – по величине альбуминурии. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD.* ***Результаты:*** *у пациенток с РА по сравнению со здоровыми женщинами выше концентрация α_1-микроглобулина (26,7 [19,0; 40,0] и 11,9 [10,9; 13,2] мг/г креатинина соответственно; p = 0,001), микроальбумина (43,8 [19,0; 140,0] и 26,5 [19,9; 32,6] мг/г креатинина; p = 0,032) и ГГТП (3,3 [2,1; 7,0] и 2,1 [1,8; 2,5] Ед/ммоль креатинина; p = 0,021). У пациенток с нормальным уровнем экскреции альбумина (отношение альбумин/креатинин < 25 мг/г) отмечены более высокие значения отношения α_1-микроглобулин/креатинин, чем у здоровых женщин (13,8 [10,5; 18,4] и 11,3 [10,1; 12,5] мг/г соответственно; p = 0,038).* ***Заключение:*** *исследование уровня микропротеинов и фермента щеточной каймы эпителия почечных канальцев может использоваться для ранней диагностики поражения почек у женщин с РА. Признаком повреждения почек является повышение концентрации маркера канальцевой дисфункции – α_1-микроглобулина.*

Ключевые слова: женщины, ревматоидный артрит, поражение почек, α_1-микроглобулин.

Pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis (RA) predispose early kidney involvement. ***Objective:*** *to reveal early markers of kidney lesion in female patients with RA.* ***Methods:*** *screening study included 65 women with RA 18–60 years old treated in rheumatological department of a hospital. The subgroup was formed with 42 patients without concomitant kidney pathology, severe arterial hypertension, secondary nephropathy, pregnancy, chronic diseases in the acute phase. Glandular interstitial dysfunction was defined with α1-microglubuline test, urine gamma-glutamil transpeptidase (GGTP) and lactate dehydrogenase (LDG); glomerular function was estimated with albuminuria volume. Glomerular filtration rate was calculated by the MDRD formula.* ***Results:*** *patients with RA had increased α1-microglobuline (26.7 [19.0; 40.0] vs. 11.9 [10.9; 13.2] mg/g creatinine respectively; p = 0.001), microalbumine (43.8 [19.0; 140.0] vs. 26.5 [19.9; 32.6] mg/g creatinine; p = 0.032) and GGTP (3.3 [2.1; 7.0] vs. 2.1 [1.8; 2.5] U/mmol; p = 0.021) compared to healthy women. Patients with normal albumine excretion (albumine/creatinine ratio < 25 mg/g) had higher α1-microglobuline/creatinine ration than healthy women (13.8 [10.5; 18.4] vs. 11.3 [10.1; 12.5] mg/g correspondingly; p = 0.038).* ***Conclusion:*** *microprotein level and brush border enzyme tubular epithelium can be used for early diagnosis of renal disease in women with RA. A sign of kidney damage is to increase the concentration of the marker of tubular dysfunction – α1-microglobulin.*

Key words: women, rheumatoid arthritis, kidney damage, α1-microglobuline.

А.П.Ребров, М.А.Тяпкина, Е.В.Волошинова, О.Г.Карпова
Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ребров Андрей Петрович, *д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского ГМУ*
Адрес: *410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112,*
тел.: *(8452) 49-14-37,*
e-mail: *rebrov_ap@sgmu.ru*

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов [1]. Среди пациентов преобладают женщины [1]. Особенности течения, патогенеза, терапии РА предполагают развитие у пациентов повреждения почек различного генеза: лекарственной нефропатии в результате длительного приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и базисных препаратов, АА-амилоидоза, гломерулонефрита [1]. Известно о развитии при РА дисфункции эндотелия сосудов [2], которая является одним из центральных звеньев патогенеза почечного поражения [3].

Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска кардиоваскулярных событий и смерти [4, 5]. Именно сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные атеросклеротическим повреждением сосудов, являются основной причиной преждевременной смерти больных с РА [6, 7]. В многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль традиционных факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, курения и др.) в развитии атеросклеротического поражения сосудов при РА

[8]. Вместе с тем увеличение частоты сосудистых катастроф у данной категории больных невозможно объяснить действием только традиционных факторов риска [9]. В связи с этим поиск новых предикторов кардиоваскулярных осложнений у пациентов с РА актуален и в настоящее время.

В литературе недостаточно данных об особенностях раннего, субклинического повреждения почек при РА. Однако ранняя диагностика поражения почек у пациентов с РА чрезвычайно важна. Выявление почечной дисфункции на ранних этапах позволило бы своевременно проводить коррекцию терапии, тем самым улучшив прогноз пациентов. Одним из подходов к ранней диагностике повреждения почек при РА может служить оценка состояния канальцевого аппарата. Исследования показывают, что поражение тубулоинтерстициальной ткани при ряде заболеваний опережает повреждение клубочкового аппарата как морфологически, так и лабораторно [10–12]. Для диагностики функционального состояния канальцев используются такие лабораторные тесты, как определение экскреции низкомолекулярных пептидов – β_2-микроглобулина, α_1-микроглобулина, ретинолсвязывающего белка. Имея низкую молекулярную массу, эти белки свободно фильтруются клубочками и затем полностью реабсорбируются и катаболизируются клетками проксимальных канальцев. Повышение их экскреции с мочой свидетельствует о нарушении реабсорбционной функции канальцев [13]. Определение активности ферментов в моче, имеющих различную локализацию в нефроцитах, позволяет определить не только наличие, но и глубину структурных изменений канальцевого эпителия. При незначительном повреждении почечной ткани в моче повышается активность ферментов щеточной каймы эпителия канальцев (гаммаглютамилтранспептидазы – ГГТП, щелочной фосфатазы и т.д.), при прогрессировании повреждения повышается активность лизосомальных ферментов (N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы). В свою очередь, повышение активности цитозольных (лактатдегидрогеназы – ЛДГ) и митохондриальных ферментов указывает на тяжелое, вплоть до некроза, повреждение эпителия канальцев [14, 15]. Указанные выше ферменты практически не фильтруются клубочками, повышение их уровня в моче обусловлено канальцевым повреждением [14, 15]. Таким образом, маркеры тубулоинтерстициальной дисфункции могут явиться ранними признаками почечного поражения у пациенток с РА.

Целью настоящего исследования было определить чувствительные маркеры субклинического поражения почек у пациенток с РА.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено в ревматологическом отделении Саратовской областной клинической больницы.

Участники исследования

В скрининговое исследование были включены 65 пациенток с РА в возрасте от 18 до 60 лет. Диагноз РА устанавливался на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987) [16]. Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, включающее общий анализ мочи, суточную протеинурию, пробу Нечипоренко, собирался анамнез на предмет сопутствующих заболеваний почек, по показаниям проводились УЗИ почек, допплеровское исследование почечных артерий, проба с сухоедением. После проведения скринингового исследования была выделена группа пациенток (основная группа; $n = 42$), не имеющих сопутствующих заболеваний почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, аномалии развития и расположения почек и мочевыводящих путей, кисты почек), морфологически подтвержденного вторичного АА-амилоидоза почек, артериальной гипертензии III стадии, заболеваний, сопровождающихся развитием вторичной нефропатии, беременности, хронических заболеваний в стадии обострения, не имеющих или имеющих минимальные отклонения от нормы в общем анализе мочи, суточной протеинурии (снижение удельного веса мочи менее 1018, протеинурия от 100 до 300 мг в сутки) без сопутствующих заболеваний почек.

Контрольную группу составили 18 здоровых пациенток, не имеющих заболеваний почек в анамнезе, с нормальными показателями лабораторных (общий анализ мочи, проба Нечипоренко, суточная протеинурия) и инструментальных исследований (УЗИ почек, дуплексное исследование почечных артерий), без артериальной гипертензии или с контролируемой гипертензией I–II стадии.

Обследование

Для определения активности РА использовался индекс активности DAS28 [17]. Исследовался уровень С-реактивного белка высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов жидких реагентов DiaSys (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария).

Определялись клиническая и рентгенологическая стадия РА (по Steinbrocker [18]), учитывались системные проявления болезни.

Для оценки функционального состояния почек у всех пациенток определялся креатинин сыворотки крови по методу Яффе на автоматическом биохимическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) с использованием реагентов «Диакон-ДС» (Россия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD [19].

Для оценки наличия и выраженности тубулоинтерстициальной дисфункции определялись уровень α_1-микроглобулина (α_1-МГ), фермента щеточной каемки эпителия канальцев – ГГТП, цитоплазменного фермента эпителия канальцев – ЛДГ, в разовой порции мочи [13–15]. Количественная оценка мочевой экскреции α_1-МГ проводилась иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов APTEC Diagnostics (Бельгия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария). Рассчитывалось отношение α_1-микроглобулин/креатинин (α_1-МГ/Кр, мг/г) для утренней порции мочи. Определение содержания ферментов ГГТП и ЛДГ в моче также проводилось на биохимическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) с использованием реагентов «Диакон-ДС» (Россия). Исследовалась утренняя порция мочи, показатели пересчитывались на 1 ммоль креатинина мочи.

С целью оценки степени клубочкового повреждения проводилась количественная оценка мочевой экскреции альбумина иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов APTEC Diagnostics (Бельгия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария). Рассчитывалось отношение альбумин/креатинин (Ал/Кр, мг/г) для утренней порции мочи. В зависимости от степени выраженности альбуминурии все пациентки с РА были разделены на три группы. Первую группу (с нормоальбуминурией) составили пациентки с уровнем мочевой экскреции альбумина (показатель Ал/Кр) < 25 мг/г, вторую (с микроальбуминурией) – в диапазоне 25–355 мг/г, третью (с макроальбуминурией или протеинурией) – > 355 мг/г [5].

Статистический анализ

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Для проверки соответствия распределения количественного признака нормальному применялся критерий Шапиро-Уилка. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднеквадратичное отклонение; для описания признаков, распределение которых отличалось от нормального, указывали медиану (25; 75 перцентили). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна–Уитни. Корреляцию значений признаков изучали с помощью метода Спирмена. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось с использованием критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса. Различия и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Характеристика женщин основной группы (n = 42) представлена в *таблице 1*. Большинство

Таблица 1

Характеристика больных с РА

Показатель	Значения
Возраст, годы	46,3 ± 12,2
Серопозитивность, абс. (%)	35 (83)
Длительность заболевания, годы	8,6 (2,5; 14,0)
Длительность заболевания (годы), абс. (%):	
– < 5	16 (38)
– 5–10	9 (22)
– > 10	17 (40)
Возраст дебюта РА, годы	40 (27; 51)
Клиническая стадия, абс. (%):	
– очень ранняя	4 (10)
– ранняя	3 (7)
– развернутая	24 (57)
– поздняя	11 (26)
Ro-стадия, абс. (%):	
– I	12 (29)
– II	10 (24)
– III	14 (33)
– IV	6 (14)
Активность по DAS28 (степень), абс. (%):	
– I	8 (19)
– II	18 (43)
– III	16 (38)
Функциональный класс, абс. (%):	
– 1	1 (2)
– 2	20 (48)
– 3	21 (50)
– 4	0 (0)
Системные проявления РА, абс. (%)	15 (36)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	32 (76)
Курение, абс. (%)	4 (9,5)

пациенток находились на терапии болезнь-модифицирующими препаратами: метотрексат принимала 21 (50%) пациентка, лефлуномид – 4 (10%), другие препараты – 5 (12%), комбинацию препаратов – 3 (7%) женщины. Остальные 9 (21%) пациенток на момент поступления в стационар не получали базисной терапии. Глюкокортикостероиды принимали 29 (69%) больных, постоянный или периодический прием НПВС требовался 40 (95%) женщинам основной группы.

Результаты биохимического анализа мочи

При изучении содержания микропротеинов и ферментов мочи выявлено, что значения отношений Ал/Кр, α_1-МГ/Кр и ГГТП/Кр у пациенток с РА статистически значимо отличаются от их уровня у женщин контрольной группы (*табл. 2*). У пациенток с РА по сравнению со здоровыми женщинами выше концентрация α_1-МГ, микроальбумина и ГГТП. Содержание цитоплазменного фермента ЛДГ в моче женщин с РА статистически значимо не отличалось от его уровня у женщин контрольной группы.

При анализе выраженности тубулоинтерстициального повреждения в зависимости от степени альбуминурии (*табл. 3*) выявлено, что даже у пациенток с нормоальбуминурией (1-я группа) концентрация α_1-МГ/Кр выше по сравнению со здоровыми женщинами. У пациенток с микроальбуминурией (2-я группа) статистически выше, чем у здоровых женщин, не только уровень α_1-МГ/Кр, но и величина активности фермента щеточной каймы эпителия канальцев почек – ГГТП. Концентрация ЛДГ/Кр была выше, чем в группе контроля, только у женщин с макроальбуминурией (3-я группа), указывающей на наличие выраженных изменений в клубочковом аппарате почек.

При анализе в каждой группе было выявлено, что I рентгенологическая стадия РА чаще встречалась у пациенток 1-й группы (с нормоальбуминурией) по сравнению со 2-й (58 и 19% соответственно; $p = 0{,}029$), среди пациенток 3-й группы (макроальбуминурия) I рентгенологическая стадия не выявлена. Высокий (3-й) функциональный класс РА преобладал у женщин 2-й группы по сравнению с пациентками 1-й (68 и 25%, соответственно; $p = 0{,}029$). Все пациентки 3-й группы имели 3-й функциональный класс РА.

При изучении особенностей повреждения почек в зависимости от длительности основного заболевания выявлено, что у пациенток, страдающих РА до пяти лет, только концентрация α_1-МГ/Кр была выше, чем у лиц контрольной группы ($p = 0{,}009$; *табл. 4*). При длительности заболевания от 5 до 10 лет не только концентрация α_1-МГ/Кр была выше в сравнении с таковой у женщин контрольной группы ($p = 0{,}001$), но и альбумина ($p = 0{,}045$), а также ГГТП ($p = 0{,}004$). Концентрация цитоплазменного фермента ЛДГ в моче у женщин в сравниваемых группах не различалась.

При анализе особенностей канальцевого и клубочкового повреждения в зависимости от рентгенологической стадии РА были выявлены описанные выше тенденции. В частности, у больных с I рентгенологической стадией РА лишь концентрация в моче α_1-МГ была выше, чем у женщин контрольной группы (19,0 ± 10,5 и 11,9 (10,9; 13,2) мг/г соответственно; $p = 0{,}008$). У пациенток со II рентгенологической стадией были отмечены более вы-

Таблица 2

Протеомика мочи и ферментурия у пациенток с РА и у женщин контрольной группы

Показатель	Пациентки с РА, *n* = 42	Контрольная группа, *n* = 18	*p*
Ал/Кр, мг/г	43,8 (19,0; 140,0)	26,5 (19,9; 32,6)	**0,032**
α_1-МГ/Кр, мг/г	26,7 (19,0; 40,0)	11,9 (10,9; 13,2)	**0,001**
ГГТП/Кр, Ед/ммоль	3,27 (2,1; 7,0)	2,1 (1,8; 2,5)	**0,021**
ЛДГ/Кр, Ед/ммоль	3,1 (1,6; 5,4)	2,2 (1; 3,9)	0,120

Таблица 3

Показатели тубулоинтерстициальной дисфункции у женщин с РА с разной выраженностью альбуминурии

Показатель	1-я группа, *n* = 12	2-я группа, *n* = 28	3-я группа, *n* = 2	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
α_1-МГ/Кр, мг/г	16,6 (11,8; 23,0)*	31,7 (23,2; 41,1)**	135,0 (60,6; 209,0)*	**0,001**	0,052	**0,022**
ГГТП/Кр, Ед/ммоль	2,5 (1,9; 5,3)	3,4 (1,9; 6,4)*	13,2 (9,2; 17,2)*	0,392	0,054	**0,044**
ЛДГ/Кр, Ед/ммоль	2,3 (1,0; 3,6)	3 (1,6; 6,0)	18,2 (6,0; 30,4)*	0,211	0,081	**0,023**

Примечания: * $p < 0{,}05$; ** $p < 0{,}001$ – при сравнении со значениями показателя у женщин контрольной группы (см. *табл. 2*).

Таблица 4

Показатели клубочковой и канальцевой дисфункции в зависимости от длительности РА

Показатель	Длительность РА			p***
	< 5 лет, n = 16	5–10 лет, n = 9	> 10 лет, n = 17	
Ал/Кр, мг/г	30 (18; 70)	52 (17; 210)*	64 (24; 112)**	0,324
α_1-МГ/Кр, мг/г	24,2 (19,2; 33,3)**	30,0 (19,0; 55,0)**	31,0 (15,0; 56,0)**	0,138
ГГТП/Кр, Ед/ммоль	3,3 (2,0; 5,7)	6,7 (3,1; 9,4)**	2,8 (2,0; 4,7)	0,041
ЛДГ/Кр, Ед/ммоль	2,7 (1,0; 4,2)	4,4 (1,3; 6,6)	3,2 (1,8; 6,0)	0,651

Примечание: * $p < 0,05$: ** $p < 0,01$ – при сравнении со значениями показателя у женщин контрольной группы (см. *табл. 2*); *** – рассчитано при сравнении значений показателя у женщин с длительностью анамнеза РА < 5 лет и 5–10 лет.

сокие значения концентрации α_1-МГ/Кр (25 [15; 42] и 11,9 [10,9; 13,2] мг/г соответственно; p = 0,001) и ГГТП/Кр (5,6 [2,1; 12,0] и 2,1 [1,8; 2,5] Ед/ммоль соответственно; p = 0,009), у пациенток с III рентгенологической стадией – концентрации микроальбумина мочи (64 [28; 201] и 26,5 [19,9; 32,6] мг/г соответственно; p = 0,004).

Скорость клубочковой фильтрации

Средняя СКФ у обследованных пациенток составила 80 ± 12,9 мл/мин/1,73 м^2. СКФ > 90 мл/мин/1,73 м^2 выявлена у 12 (28%) пациенток, в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м^2 – у 29 (69%), < 60 мл/мин/1,73 м^2 – у одной больной. Абсолютные значения показателей Ал/Кр, α_1-МГ/Кр и ГГТП/Кр в моче у пациенток РА со СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м^2 были выше, чем у пациенток с сохранной СКФ, однако ввиду малой численности групп статистически эти различия подтверждены не были. У пациенток с РА, страдающих артериальной гипертензией, СКФ была ниже, чем у пациенток с РА без гипертензии (76,3 ± 11,07 и 92,3 ± 11,42 мл/мин/1,73 м^2 соответственно; $p < 0,001$).

Связь показателей почечной функции с клиническими и лабораторными показателями, особенностями течения заболевания

Корреляционный анализ выявил статистически значимую связь (во всех случаях $p < 0,05$) между концентрацией α_1-МГ/Кр и продолжительностью утренней скованности (r = 0,30), рентгенологической стадией РА (r = 0,25), сроками начала базисной терапии с момента дебюта заболевания (r = 0,25), частотой приема НПВС в течение недели до обследования (r = 0,33), длительностью приема НПВС в анамнезе (r = 0,31), длительностью базисной терапии (r = 0,32), содержанием эритроцитов в крови (r = –0,28), значениями систолического и диастолического артериального давления (АД) в момент обследования (r = 0,39/0,39), концентрацией альбумина в моче (r = 0,42), удельным весом мочи (r = 0,44).

Значения Ал/Кр у женщин с РА коррелировали с рентгенологической стадией болезни (r = 0,3), длительностью заболевания без установленного диагноза (r = 0,31), концентрацией α_1-МГ (r = 0,67), удельным весом мочи (r = –0,36), величиной СКФ (r = –0,32). Значения ГГТП/Кр – с рентгенологической стадией РА (r = 0,28), длительностью базисной терапии (r = 0,28), содержанием в крови эритроцитов (r = –0,39) и гемоглобина (r = –0,38), концентрацией триглицеридов в сыворотке крови (r = 0,40), значениями систолического и диастолического АД в момент обследования (r = 0,36/0,36). Значения ЛДГ/Кр – с концентрацией липопротеидов низкой плотности (r = 0,34) и значениями систолического АД (r = 0,34). Значения СКФ коррелировали с длительностью приема НПВС в анамнезе (r = –0,29), концентрацией общего холестерина в сыворотке крови (r = –0,3), максимальными значениями систолического и диастолического АД в анамнезе (r = –0,6/–0,6), а также концентрацией альбумина в моче (r = –0,32).

В ходе настоящего исследования статистически значимой связи серопозитивности, курения, терапии глюкокортикостероидами с выраженностью тубулярного и клубочкового поражения почек выявлено не было. Не было также отмечено корреляционной связи между значениями маркеров почечного повреждения и уровнем С-реактивного белка, а также активностью РА по шкале DAS28.

Изменения в рутинных анализах мочи

У 18 (43%) женщин с РА изменения в рутинных анализах мочи (общий анализ мочи, проба Нечипоренко, суточная протеинурия) не выявлены, у остальных 24 (57%) обнаружено снижение удельного веса мочи (< 1018) в сочетании или без протеинурии (протеинурия в диапазоне от 100 до 300 мг в сутки выявлена у двух женщин). Содержание α_1-МГ, альбумина и ГГТП в моче у пациенток без

изменений в рутинных анализах мочи было выше, чем у здоровых женщин (α_1-МГ/Кр – p = 0,005; Ал/Кр – p = 0,041; ГГТП/Кр – p = 0,026). У пациенток с РА и гипостенурией содержание микропротеинов в моче было значимо выше, чем у пациенток с сохранным удельным весом (p = 0,032). Концентрация в моче ЛДГ у пациенток с протеинурией была выше при сравнении с аналогичным показателем у пациенток с РА без протеинурии и у женщин контрольной группы (18,2 [6; 30,4], 3,1 [1,4; 5,2] и 2,2 [1,0; 3,9] Ед/ммоль креатинина соответственно; во всех случаях $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании пациенток с РА, не имеющих сопутствующих заболеваний почек, содержание в моче микропротеинов (α_1-МГ, альбумина), фермента щеточной каймы эпителия канальцев (ГГТП) было выше, чем у здоровых женщин. Повышение мочевой экскреции альбумина выявлено у 30 (71%) пациенток с РА, что значительно превосходит популяционный уровень для данного показателя [20]. В группе пациенток с нормальной мочевой экскрецией альбумина концентрация α_1-микроглобулина была выше, чем в контрольной группе. Это указывает на наличие тубулоинтерстициального поражения у данной категории больных и позволяет предполагать, что концентрация α_1-МГ повышается раньше концентрации традиционного маркера клубочкового поражения – альбумина мочи. Такие данные совпадают с результатами отечественных [10, 11] и зарубежных [12] исследований, которые показывают, что морфологические и лабораторные признаки поражения тубулоинтерстициальной ткани проявляются раньше, чем повреждение клубочкового аппарата. У пациенток с повышенной мочевой экскрецией альбумина не только концентрация α_1-МГ выше, чем в контрольной группе, но и фермента щеточной каймы эпителия канальцев (ГГТП). Это свидетельствует о дальнейшем прогрессировании канальцевого поражения параллельно с клубочковым.

Содержание в моче маркеров канальцевой дисфункции и повреждения клубочкового аппарата повышается даже при отсутствии изменений в рутинных анализах мочи. У пациенток основной группы с гипостенурией содержание микропротеинов в моче было значимо выше, чем у пациенток с сохранным удельным весом. У пациенток с протеинурией концентрация в моче ЛДГ была выше, чем у пациенток с РА без протеинурии и у женщин контрольной группы. Это свидетельствует о тяжелом, вплоть до некроза клеток, повреждении канальцевого эпителия у женщин с РА и протеинурией [14, 15]. Таким образом, появление даже минимальной протеинурии говорит о выраженном поражении почечной ткани.

Наиболее значимая взаимосвязь выраженности повреждения почек была выявлена с рентгенологической стадией РА, частотой и длительностью приема НПВС, уровнем систолического и диастолического АД у пациенток. Выраженность повреждения почек имеет определенную взаимосвязь с прогрессированием костных изменений, длительностью приема НПВС и базисной терапии, наличием системных проявлений, то есть с особенностями течения заболевания, а не с его длительностью как таковой и с возрастом больных. Выявленная взаимосвязь между выраженностью почечного поражения и артериальной гипертензией, анемией, дислипидемией свидетельствует о том, что, с одной стороны, данные клинические состояния могут усугублять поражение тубулоинтерстициальной ткани и клубочков, с другой стороны, поражение почек у пациенток с РА может приводить к развитию артериальной гипертензии, анемии и дислипидемии. Данное обстоятельство должно учитываться при обследовании и лечении этой категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение тубулоинтерстиция и клубочкового аппарата встречается у большинства пациенток с РА даже без сопутствующих заболеваний почек. Концентрация маркеров канальцевой дисфункции и повреждения клубочков повышаются при отсутствии изменений в рутинных анализах мочи. Отношения α_1-МГ/Кр, ГГТП/Кр и Ал/Кр могут использоваться как ранние маркеры поражения почек у женщин с РА. Наиболее чувствительным маркером тубулоинтерстициального повреждения почек явился уровень α_1-МГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит (Ревматология. Национальное руководство). Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 290–331.
2. Leuven S.L., Franssen R., Kastelein J.J., et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. Rheumatology 2008; 47: 3–7.
3. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. Клиническая медицина 2008; 11: 4–9.

4. Astor B.C., Hallan S.I., Miller E.R., et al. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. Am J Epidemiol 2008; 167(10): 1226–33.
5. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Национальные рекомендации по лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 1–20.
6. Caplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheum 2006; 18: 289–97.
7. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population – based study. Arthritis Rheum 2005; 52: 722–32.
8. Goodson N.J., Silman A.J., Pattison D.J., et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. Rheumatology 2004; 43: 731–6.
9. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив 2009; 6: 29–34.
10. Киршина Н.С., Пименов Л.Т. Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал 2009; 3: 21–5.
11. Мационис А.Э., Батюшин М.М., Повилайтите П.Е. и др. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. Нефрология 2007; 20(3): 53–6.
12. Vallon V., Richter K., Blantz R.C., et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorbtion. J Am Soc Nephrol 1999; 10(12): 2569–76.
13. Everaent K., Delanghe J., Vande Wiele C. Urinary alpha 1 – microglobulin detects uropathy. A prospective study in 183 patients. Clin Chem Lab Med 1998; 36(5): 309–15.
14. D-Amico G., Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. Curr Opin Nephrol Hypert 2003; 12(6): 639–43.
15. Лавренова Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек. Обзор литературы. Лабораторное дело 1990; 7: 3–6.
16. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315–24.
17. Leeb B., Andel I., Sautner J., et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. Arthritis Rheum 2005; 53(1): 56–60.
18. Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA 1949; 140: 659.
19. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130(6): 461–70.
20. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: NHANES III. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1338–49.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Обзор посвящен анализу причинно-следственных связей между ожирением и дефицитом витамина D – двмя широко распространенными состояниями, каждое из которых представляет собой важную проблему современной медицины. Исследования последних лет показали, что избыточный вес может быть как причиной, так и следствием дефицита витамина D. Понимание связей между этими состояниями, возможно, поможет не только выявить новые факторы риска развития метаболических нарушений, но и найти дополнительные пути их коррекции.

Ключевые слова: ожирение, избыточный вес, витамин D, дефицит.

This review discusses cause-effect relationship between wide world prevalent diseases: obesity and vitamin D deficiency. Both of them are very important medical conditions. Recent studies suggest that obesity from the one hand is a factor in vitamin D deficiency development, but from the other hand – the result of vitamin D deficiency. Understanding these links could help finding new potential risk factors and possibilities to correct these metabolic diseases.

Key words: obesity, overweight, vitamin D, deficiency.

Т.Л.Каронова [1, 2], Е.Н.Гринева [1, 2], Е.И.Красильникова [1, 2], Е.В.Шляхто [1, 2]

[1] Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

[2] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Каронова Татьяна Леонидовна, *к.м.н., в.н.с. Института эндокринологии ФЦ сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. И.П.Павлова*

Адрес: *197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8,*

тел.: *(812) 234-96-78,*

e-mail: *karonova@mail.ru*

В последние годы распространенность ожирения, особенно в женской популяции, достигла уровня глобальной эпидемии. Ожирение все чаще ассоциируется с такими коморбидными состояниями, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и другие компоненты метаболического синдрома, что оказывает существенное влияние на качество жизни больных и стоимость их лечения [1, 2]. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, число лиц, имеющих избыточную массу тела, в ближайшие 20 лет может удвоиться [3]. Такие данные заставляют рассматривать ожирение как серьезную медико-социальную проблему, требующую поиска новых путей борьбы с этой патологией.

Все большее внимание исследователи в последние годы стали уделять частому сочетанию ожирения и дефицита витамина D [4–8]. За период с 2006 по 2011 гг. опубликовано большое количество работ, посвященных оценке распространенности дефицита витамина D и его связи с развитием не только костных, но и внекостных болезней [9]. Установлено, что поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза и участие в процессах ремоделирования костной ткани является не единственным механизмом действия витамина D. Проведенные исследования свидетельствуют об участии витамина D в процессах клеточной дифференцировки и апоптоза, регуляции иммунной системы, липидного и углеводного обмена, в связи с чем рассматривается его вклад в развитие кардиоваскулярных, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний [10–16].

Метаболизм витамина D хорошо изучен и состоит в поэтапном гидроксилировании с образованием активного гормона кальцитриола ($1,25(OH)_2D$). Первый этап биосинтеза витамина происходит в печени, контролируется ферментом 25-гидроксилазой и завершается образованием промежуточной формы 25(OH)D – кальцидиола. Размер пула образующегося кальцидиола может зависеть как от количества исходного субстрата (эргокальциферола – поступившего с пищей и холекальциферола – образующегося в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей B типа), так и от функционального состояния гепатоцитов.

Второй этап гидроксилирования осуществляется в основном в проксимальных почечных канальцах, а также экстраренально (в клетках кожи, моноцитах, плаценте, костной ткани, клетках иммунной системы и в некоторых других тканях) под влиянием фермента 1α-гидроксилазы, завершаясь синтезом кальцитриола. Образование кальцитриола регулируется комплексом внутренних и внешних факторов. Основным стимулятором синтеза $1,25(OH)_2D$ в почках считается паратгормон (ПТГ), на уровень которого по принципу «обратной связи» оказывает

влияние как концентрация самого $1,25(OH)_2D$, так и содержание кальция и фосфора в крови. Известно, что повышенная секреция ПТГ наблюдается при снижении уровня 25(OH)D ниже 30 нг/мл (75 нМоль/л) [10, 17, 18]. Однако, несмотря на изменение концентрации ПТГ, уровень $1,25(OH)_2D$ может незначительно повышаться или оставаться нормальным [19].

Помимо этого, стимулирующее влияние на процесс гидроксилирования в почках оказывают и другие гормоны: андрогены, эстрогены, кальцитонин, пролактин, а также гормон роста. К числу ингибиторов синтеза $1,25(OH)_2D$ относятся кортикостероиды, синтетические аналоги кальцитриола, некоторые ростовые факторы (например, фактор роста фибробластов FGF23) и лекарственные препараты (глюкокортикоиды, противосудорожные средства и др.). Становится очевидным, что наличие заболеваний почек в той или иной степени может сопровождаться увеличением экскреции кальцитриола с мочой или уменьшением его синтеза [20, 21]. Несмотря на изменчивую концентрацию кальцитриола в крови и зависимость от многих факторов, он является основным активным метаболитом витамина D. Подобно другим стероидным гормонам $1,25(OH)_2D$ связывается со своими специфическими ядерными рецепторами, активирует их и играет роль транскрипционного фактора, контролирующего экспрессию большого количества генов [22, 23]. К настоящему времени получены сведения о наличии рецепторов к витамину D более чем в 40 видах клеток, при взаимодействии с которыми осуществляется контроль над 10% генома человека [24]. Этим может объясняться многообразие эффектов витамина D в периферических органах и тканях и взаимосвязь его дефицита с костными и внекостными болезнями. Несмотря на важную роль кальцитриола в организме, оценку адекватности обеспечения организма витамином D все же принято проводить по уровню промежуточного метаболита – 25(OH)D в крови, позволяющего судить об общем пуле витамина D (экзогенно поступившего и эндогенно синтезированного). Определение концентрации $1,25(OH)_2D$ для этих целей считается нецелесообразным [4, 7, 10].

Учитывая механизмы синтеза и метаболизма витамина D, становится очевидным, что снижение его концентрации может быть обусловлено различными причинами: уменьшением поступления предшественников, изменением биодоступности, процессов окисления в печени и почках либо нарушением на уровне специфических ядерных рецепторов.

Исследования последних лет продемонстрировали наличие тесных взаимосвязей между низким уровнем 25-гидроксивитамина D и количеством жировой ткани [25–27]. При этом у больных ожирением, имеющих дефицит витамина D, в крови нередко выявляли повышенный уровень ПТГ [28–30]. Несмотря на то, что кальцидиол и кальцитриол являются продуктами одного и того же метаболического процесса, наличие корреляции между 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$ в условиях избыточного количества жировой ткани выявлено лишь в единичных исследованиях. Так, Z.Lagunova и соавт. при обследовании 200 пациентов с избыточным весом и ожирением показали, что оба метаболита имеют сезонные колебания и уровень 25(OH)D определяет концентрацию $1,25(OH)_2D$ [31]. Тем не менее, если взаимосвязь ожирения с низким уровнем кальцидиола в сыворотке крови прослеживается в большинстве работ, то данные по концентрации кальцитриола у больных ожирением остаются единичными. Лишь некоторые исследователи в своих работах оценивали этот показатель и сопоставляли его уровень с количеством жировой массы. Например, S.Parikh и соавт. при обследовании 320 здоровых добровольцев выявили, что как избыточная масса тела, так и избыточное количество жировой ткани в организме ассоциируется с низким уровнем $1,25(OH)_2D$ [30]. Похожие результаты были описаны и другими исследователями [32, 33], однако работы эти пока немногочисленны.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения наличие тесных взаимосвязей между снижением уровня метаболитов витамина D и увеличением количества жира в организме, вместе с тем причинно-следственные взаимоотношения между ожирением и дефицитом витамина D остаются неясными и требуют проведения дальнейших исследований.

В литературе описано несколько механизмов, посредством которых ожирение может способствовать снижению концентрации циркулирующего в крови витамина D. Один из них заключается в малоактивном образе жизни, который ведут больные ожирением, и пониженной инсоляции по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес, что, безусловно, негативно сказывается на этапе образования предшественников витамина D (холекальциферола) в коже [34]. В то же время некоторые исследователи показали, что основное негативное влияние избыточного веса на содержание витамина D связано с депонированием 25(OH)D в жировой ткани, приводящим к уменьшению концентрации циркулирующего витамина D в сыворотке крови. Так, J.Wortsman и соавт. установили, что увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови после инсоляции или перорального приема больших доз витамина D (50000 МЕ) у 38 обследованных больных ожирением происходило в меньшей степени, чем у лиц с нормальным весом [35]. Однако, несмотря на низкий прирост уровня кальцидиола в сыворотке, уровень предшественника витамина D – 7-дегидрохолестерола

в коже у этих больных и лиц контрольной группы достоверно не различался. При изучении концентрации 25(OH)D в жировой ткани M.Blum и соавт. выявили обратную зависимость между уровнем витамина D и количеством адипоцитов [36]. Другими же исследователями было показано, что у больных ожирением через один месяц после проведенного баллонирования желудка наблюдалось транзиторное повышение уровня 25(OH)D в крови. Вместе с тем спустя один год от момента хирургического вмешательства, несмотря на сохраняющееся снижение веса, концентрация витамина D возвращалась к исходным значениям [37]. Таким образом, результаты исследований подтверждают возможность депонирования 25(OH)D в жировой ткани и кратковременное повышение его уровня в крови в результате снижения веса.

Другой возможной причиной, объясняющей снижение концентрации витамина D в крови больных ожирением, является увеличение катаболизма активных форм витамина D в жировой ткани с образованием неактивного 24,25-дигидрокси витамина D [38]. Кроме того, хорошо известно, что ожирение сопровождается развитием неалкогольной жировой болезни печени, приводящей к снижению скорости синтеза 25(OH)D в гепатоцитах [39]. Работы ряда исследователей указывают на тот факт, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови находится в обратно пропорциональной зависимости от степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [39]. Помимо этого, установлено, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови больных с ожирением ассоциировано с количеством жировой ткани, которое, в свою очередь, обратно пропорционально содержанию кальцидиола в крови.

В последние годы показано, что процессы воспаления, свойственные больным ожирением, могут существенно снижать уровень витамина D [40], обладающего, как известно, мощным противовоспалительным действием, реализуемым, прежде всего, через влияние на клетки иммунокомпетентной системы. Так, установлено, что Т-лимфоциты и макрофаги имеют рецепторы к витамину D, а в их цитоплазме обнаружены ферменты α1-гидроксилаза и 24-гидроксилаза, что делает возможным не только синтез активного 1,25-дигидроксивитамина D этими клетками, но и его метаболизм [41]. Некоторые исследователи определили, что дефицит витамина D приводит к нарушению функционирования иммунной системы в виде изменения активности макрофагов, включая нарушение хемотаксиса, фагоцитоза и увеличение синтеза провоспалительных цитокинов [42]. В то же время результаты других работ показали, что витамин D контролирует процессы пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и лимфоцитов, процессы тромбообразования и его концентрация в крови могут находиться в обратной зависимости с уровнем таких воспалительных факторов, как С-реактивный белок, интерлейкин-10, фактор некроза опухолей α [5, 18, 43]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа при наличии дефицита витамина D инкубация макрофагов в присутствии 1,25-дигидроксивитамина D приводила к уменьшению клеточной пролиферации и окисления холестерина липопротеинов низкой плотности [44].

Противовоспалительные эффекты витамина D продемонстрированы и в клинических работах, посвященных профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании, в которое были включены практически здоровые мужчины и женщины, дефицит витамина D был ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и увеличением скорости перекисного окисления липидов [45]. Эти данные позволили авторам экспериментальных и клинических работ рассматривать дефицит витамина D как независимый фактор риска развития атеросклероза. Однако результаты работы R.Jorde и соавт. не подтвердили клинически значимых взаимосвязей между уровнем провоспалительных цитокинов и степенью обеспеченности кальцидиолом больных, имеющих избыточный вес или ожирение [46].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что ожирение может способствовать снижению образования витамина D, его депонированию и ускоренному разрушению в адипоцитах, что ведет к уменьшению концентрации кальцидиола в сыворотке крови. Это сопровождается не только снижением противовоспалительных эффектов витамина D, но и может оказывать непосредственное влияние на количество жировой ткани. Например, исследования, проведенные *in vitro*, показали, что 1,25-гидроксивитамин D блокирует дифференцировку адипоцитов посредством супрессии липопротеиновой липазы, являющейся маркером зрелости адипоцитов и способствующей их дифференцировке, созреванию и гипертрофии.

Кроме того, оказалось, что витамин D способен подавлять синтез белка aP2, являющегося переносчиком жирных кислот, необходимого для процессов липолиза. Одновременно через свои специфические рецепторы витамин D оказывает ингибирующее действие на активность PPAR-γ рецепторов, снижение активности которых приводит к изменению экспрессии ряда генов и функциональной активности многих внутриклеточных энзимов, в том числе принимающих участие в метаболизме липидов [47, 48]. Выявлено, что 1,25$(OH)_2$D подавляет экспрессию

гена фермента синтетазы свободных жирных кислот, являющейся важным компонентом липогенеза [48].

Таким образом, в условиях дефицита витамина D, свойственного больным ожирением, наблюдается, с одной стороны, стимуляция липогенеза, а с другой – уменьшение скорости липолиза, что приводит к дальнейшему увеличению количества жировой массы в организме. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что дефицит витамина D может препятствовать снижению массы тела. Еще в 1987 г. в исследованиях S.Ljunghall и соавт. было установлено, что лица, получавшие малые дозы витамина D, имели более низкую массу тела, чем группа сравнения, получавшая плацебо [49]. В исследованиях R.Ortega и соавт. показано, что в ходе наблюдения за женщинами с ожирением, получавшими лечение низкокалорийной диетой, исходно высокий уровень 25(OH)D в сыворотке крови был ассоциирован с более успешным снижением веса, чем у лиц с низким уровнем витамина D [50]. Схожие результаты были отмечены D.Teegarden и соавт., которые оценили эффективность низкокалорийной диеты у лиц с ожирением в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Было установлено, что при использовании низкокалорийной диеты исходно высокий уровень витамина D был предиктором эффективного снижения массы тела через 12 недель лечения. Однако механизмы, посредством которых витамин D оказывал такое влияние как в одном, так и в другом исследовании, остались до конца неясными [51]. Было высказано предположение, что не только адекватное содержание витамина D, но и достаточное потребление с пищей кальция могло приводить к снижению веса обследованных больных. В то же время в других исследованиях достоверной взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и степенью снижения веса выявлено не было. Так, M.Sneve и соавт. сообщили об отсутствии значимого снижения веса у 400 больных с избыточным весом и ожирением, которые в течение года принимали большие дозы витамина D [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные проведенных исследований показывают, что больные ожирением имеют низкую концентрацию витамина D в крови, между тем причинно-следственные взаимосвязи между этими состояниями до настоящего времени остаются не выясненными. Однозначного ответа на вопрос, является дефицит витамина D пусковым механизмом увеличения массы жира или следствием ожирения, до сих пор не получено. Дальнейшие исследования, возможно, позволят расширить имеющиеся представления о патогенетических механизмах развития ожирения и дефицита витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yach D., Struckler D., Brownell K.D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. Nat Med 2006; 12: 62–6.
2. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Профилактическая и клиническая медицина 2010; 3–4 (36–37): 15–26.
3. World Health Organization. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. (WHO technical reports series 894).
4. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 471–8.
5. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81(3): 353–73.
6. Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и здоровье. Артериальная гипертензия 2010; 16 (3): 277–81.
7. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1535–41.
8. Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. Am J Clin Nutr 2004; 79: 820–5.
9. Earthman C.P., Beckman L.M., Masodkar K., et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. Int J Obes (Lond) 2012; 36(3): 387–96.
10. Holick M.F. Vitamin D deficiency. New Engl J Med 2007; 357(3): 266–81.
11. Pittas A.G., Lau J., Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(6): 2017–29.
12. Freedman D.M., Looker A.C., Chang S.-C., et al. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1594–602.
13. Hyppinen E., Laara E., Reunanen A., et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: 1500–3.
14. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2004; 50: 72–7.
15. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006; 296: 2832–8.
16. Pilz S., Morz W., Wellnitz B., et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3927–35.
17. Holick M.F. Evolution and function of vitamin D. Recent results. Cancer Res 2003; 164: 3–28.
18. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 4–8.
19. Bischoff-Ferrari HA. Health effects of vitamin D. Dermatol Ther 2010; 23: 23–30.

20. Yetley E.A. Assessing the vitamin D status of the US population. Am J Clin Nutr 2008; 88: 558–64.
21. Chung M., Balk E.M., Brendel M., et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 183 prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-I. AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.
22. Byrdwell W.C., DeVries J., Exler J., et al. Analyzing vitamin D in foods and supplements: methodologic challenges. Am J Clin Nutr 2008; 88: 554–77.
23. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 471–8.
24. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine Rev 2008; 29: 726–76.
25. Vilarrasa N., Maravall J., Estepa A., et al. Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. J Endocrinol Invest 2007; 30: 653–8.
26. Goldner W.S., Stoner JA., Thompson J., et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in morbidly obese patients: comparison with non-obese controls. Obes Surg 2008; 18: 145–50.
27. McGill A.T., Stewart J.M., Lithander F.E., et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. Nutrition J 2008; 7: 1–5.
28. Gunther C.W., Legowski P.A., Lyle R.M., et al. Parathyroid hormone is associated with decreased fat mass in young healthy women. Int J Obes 2006; 30(1): 94–9.
29. Yanoff L.B., Parikh Sj., Spitalnik A., et al. The prevalence of hypovitaminosis d and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64: 523–9.
30. Parikh S.J., Edelman M., Uwaifo G.I., et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 1196–9.
31. Lagunova Z., Porojnicu A.C., Vieth R., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is a predictor of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in overweigth and obese patients. J Nutr 2011; 141: 112–7.
32. Kayaniyil S., Vieth R., Harris S.B., et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 168–75.
33. Konradsen S., Ag H., Lindberg F., et al. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. Eur J Nutr 2008; 47: 87–91.
34. Kull M., Kallikorm R., Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin d levels. Intern Med J 2009; 39: 256–8.
35. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000; 72: 690–3.
36. Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., et al. Vitamin D(3) in fat tissue. Endocrine 2008; 33: 90–4.
37. Lin E., Armstrong-Moore D., Liang Z., et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. Obesity (Silver Spring) 2010; 19: 588–94.
38. Li J., Byrne ME., Chang E., et al. 1Alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 112: 122–6.
39. Targher G., Bertolini L., Scala L., et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007; 17: 517–24.
40. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes 2007; 56: 1010–3.
41. Deluca H.F., Cantorna M.T. Vitamin: its role and uses in immunology. FASEB J 2001; 15: 2579–85.
42. Perez-Lopez F.R. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Maturitas 2009; 62: 248–62.
43. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008; 117: 503–11.
44. Oh J., Weng S., Felton S.K., et al. 1,25$(OH)_2$ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2009; 120: 687–98.
45. Tarcin O., Yavuz D.G., Ozben B., et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 4023–30.
46. Jorde R., Sneve M., Torjesen P.A., et al. No effect of supplementation with cholesterol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. Cytokine 2010; 50: 175–80.
47. Gonzales A.M., Orlando R.A. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. Nutr Metab (Lond) 2007; 4: 22.
48. Kong J., Li Y.C. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 ingibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290: 916–24.
49. Ljunghall S., Lind L., Lithell H. et al. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-age men with impaired glucose tolerance – a prospective randomized double-blind study. Acta Med Scand 1987; 222: 361–7.
50. Ortega R.M., Lopez-Sobaler A.M., Aparicio A., et al. Vitamin D status modification by two slightly hypocaloric diets in young overweight/obese women. Int J Vitam Nutr Res 2009; 79: 71–8.
51. Teegarden D., White K.M., Lyle R.M., et al. Calcium and diary product modulation of lipid utilization and energy expenditure. Obesity 2008; 16: 1566–72.
52. Sneve M., Figenschau Y., Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. Eur J Endocrinol 2008; 159: 675–84.

АУТОГЕМОДОНОРСТВО В АКУШЕРСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Обзор литературы посвящен проблеме возникновения кровотечений после оперативных родов и предродовому аутогемодонорству. Представленные данные свидетельствуют о том, что в современных условиях при плановом кесаревом сечении следует широко использовать технологию предродового аутогемодонорства и аутоплазмодонорства.

Ключевые слова: беременность, кесарево сечение, кровотечение, инфузионная терапия, аутогемодонорство, аутоплазмодонорство.

The literature review deals with the problem of postoperative bleeding in delivery process and pre-delivery autohemodonation. At the present times, during elective caesarean section should be widely used technology of pre-delivery autohemodonation and autoplasmodonation.

Key words: pregnancy, caesarean section, postpartum hemorrhage, infusion therapy, autohemodonation, autoplasmodonation.

В.Е.Васильев[1], В.В.Ветров[1], Д.О.Иванов[1], Т.А.Дудниченко[2], М.С.Сентябрева[1]

[1]Институт перинатологии и педиатрии ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург;
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ветров Владимир Васильевич, *д.м.н., с.н.с. НИЛ физиологии и патологии беременности и родов Института перинатологии и педиатрии ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова*
Адрес: *197341 Санкт-Петербург, ул.Аккуратова, д. 2, лит. Б,*
тел:. *(812) 272-89-69,*
e-mail: *vetrovplasma@mail.ru*

Послеродовые кровотечения остаются в России одной из главных причин материнской смертности, осложняя течение 4–8% всех родов [1]. Считается, что возрастание числа случаев патологической кровопотери в родах связано с двумя взаимно обусловленными причинами: увеличением частоты кесарева сечения (КС) и случаев патологии прикрепления плаценты [2, 3]. Обе эти причины неразрывно связаны между собой. Так, по данным Ж.Е.Пахомовой и Р.Ф.Даминова (2010), у 29 (52%) из 56 женщин с рубцом на матке после бывшего в анамнезе КС имелось предлежание плаценты; у всех женщин были осложнения беременности, а перинатальная смертность составила 29% [4].

Согласно статистическим данным, в середине прошлого века КС проводили в 3,5–4% случаев ко всем родам, а в конце века – уже у 15% женщин [5]. Сегодня в России ведущим показанием для операции является именно рубец на матке после КС, и в разных клиниках частота абдоминального родоразрешения составляет 13–57% от всех родов, что значительно усложняет работу акушерских стационаров из-за возникновения многих проблем [6].

По данным разных авторов, кровопотеря при плановом КС составляет 714–870 мл и значительно увеличивается при сопутствующих состояниях: тромбофилиях, миоме матки, многоводии, многоплодии, предлежании плаценты, наличии спаек в брюшной полости, преэклампсии и пр. [7]. Замещение «обычной» кровопотери (700–800 мл, до 15% от расчетного объема циркулирующей крови – ОЦК) донорскими гемопрепаратами из-за высокого риска посттрансфузионных осложнений нежелательно, а искусственные кровезаменители обладают рядом недостатков [8]. В частности, коллоидные производные декстрана могут вызвать повышенную кровоточивость тканей операционного поля, спровоцировать развитие оксидативного стресса в организме женщины [9, 10].

При КС в кровеносное русло попадают околоплодные воды, тканевые факторы плаценты (тканевой тромбопластин), обладающие выраженным тромбопластическим действием с угрозой развития ДВС-синдрома и геморрагического шока [11]. В таких условиях потребность в инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) увеличивается, но зачастую эта терапия некачественная по составу и нерациональная по объему [12]. Массивная ИТТ на фоне нарушенной проницаемости капилляров может привести к возникновению серьезных осложнений, вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома, а при определенных обстоятельствах – к отеку и набуханию вещества головного мозга. По мнению некоторых исследователей,

при геморрагическом шоке общий объем ИТТ должен быть больше кровопотери (дефицита ОЦК) в два раза и применяться в соотношении 2 : 1, соответственно кристаллоидные и коллоидные растворы [13]. При этом количество донорской свежезамороженной плазмы в общем объеме ИТТ должно составлять не менее 20% (15–20 мл/кг), что позволяет в большинстве случаев обойтись без использования эритроцитсодержащих сред. При массивной кровопотере больным следует рано вводить донорскую свежезамороженную плазму, что позволяет избежать рецидивов кровотечения и сохранить репродуктивную функцию у женщин. В то же время введение донорской эритромассы в первые часы борьбы с кровотечением не оправдано и опасно в плане развития гемотрансфузионных осложнений.

Из-за совокупности неблагоприятных факторов (травма, наркоз и пр.) на фоне патологической кровопотери, гипоксии и микроциркуляторных нарушений в организме повреждаются мембраны клеток крови, эндотелия сосудов легких, почек и других жизненно важных органов и возможно формирование синдрома полиорганной недостаточности [14]. Этот синдром развивается на фоне прогрессирующего эндотоксикоза и активации защитной системной воспалительной реакции, инфекционного или неинфекционного генеза, с секвестрацией форменных элементов крови в спавшихся периферических сосудах, что требует проведения ИТТ в объемах, превышающих фактическую кровопотерю [15]. В свою очередь, переливание массивных доз донорской крови может способствовать усугублению полиорганных нарушений, вплоть до развития болезни «трансплантат против хозяина» [16, 17].

В последние годы в программах лечения острой акушерской кровопотери преобладает заместительный принцип возмещения недостающих организму больной компонентов крови. Однако в каждом четвертом случае гемокомпоненты вводятся избыточно, и поэтому эксперты подчеркивают, что переливание переносчиков газов крови (эритроцитов) пациентам показано только при потере 25–30% ОЦК, уровне гемоглобина < 70–80 г/л и гематокрита < 25% [18, 19].

Рекомендации по ограничению применения гемотрансфузионных сред отнюдь не случайны: в 7 из 100 случаев причина материнской смертности была связана с переливаниями крови [20]. Проблема применения гемопрепаратов обусловлена как патофизиологическими (иммунная несовместимость, пирогенные реакции, возможность инфицирования и пр.), так и экономическими проблемами. За последние годы число доноров сократилось с 4 до 1,8 млн человек, на тысячу человек приходится 13–14 доноров (в среднем по Европе – 40/1000 человек), а в половине субъектов Российской Федерации это соотношение достигает 7–9 доноров на тысячу человек. В связи с этим российские клиники обеспечены препаратами крови и плазмы соответственно лишь на 40 и 10% от требуемых количеств [21]. Дефицит гемопрепаратов компенсируется за счет приобретения препаратов крови за рубежом [22].

В России увеличивается количество доноров – носителей ВИЧ-инфекции, и, учитывая, что тестирование донорской крови в стране производится только на пять агентов (серологическая реакция на сифилис, антигены вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, к ВИЧ-1 и ВИЧ-2), гемотрансфузии являются массовым распространением инфекций среди населения (малярия и пр.), и сделать их полностью безопасными для реципиента невозможно [23]. С целью повышения инфекционной безопасности донорской свежезамороженной плазмы ее подвергают 6-месячному карантину, обрабатывают с помощью фильтрационной, сорбционной, фотохимической, озонирующей методик, что ведет к увеличению стоимости лечения [24, 25].

На фоне вышеуказанных осложнений, обусловленных патологической кровопотерей в родах, возможны и более отдаленные неблагоприятные последствия: повышенная заболеваемость женщин послеродовыми инфекциями, осложнения при последующих беременностях и родах [26].

Оперативная активность акушеров сопровождается появлением новых проблем и для новорожденных детей. Несмотря на то, что каждая третья операция совершается в интересах плода, нередко дети извлекаются с явлениями асфиксии различной степени тяжести, способствующей увеличению постгипоксических энцефалопатий [27–32].

В последние годы в связи с большой актуальностью послеродовых кровотечений в акушерскую практику все более широко внедряются кровосберегающие методы. В частности, предлагается ведение родов у женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути, усовершенствуется оперативная техника, при операции профилактически проводят эмболизацию маточных артерий, перевязывают магистральные сосуды, для лечения массивных акушерских кровотечений используются современные кровезаменители, рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa, баллонная тампонада матки.

К кровосберегающим технологиям относится, в том числе, аутогемодонорство, которое значи-

тельно дешевле и безопаснее, чем использование донорской крови. В США доля аутогемодонорских гемокомпонентов в общем числе заготовок препаратов крови составляет 2,1%, чаще (29%) эта технология с использованием в среднем 1,5 доз (1 доза – 250 мл) применяется в различных акушерских стационарах [33, 34]. В России аутогемодонорство развито слабее и от общего числа доноров аутодоноры в 2009 году составили 0,48% (в 2007 году аутодоноры составляли 0,29% от общего числа доноров) [35]. Аутогемодонорство применяется при плановых акушерско-гинекологических операциях с предполагаемой кровопотерей более 15% ОЦК, при невозможности подбора донорских компонентов крови у пациенток с редкой группой крови, при отказе больных от трансфузии чужой крови по религиозным мотивам. Заготовку аутокрови проводят перед операцией, при интраоперационной нормо/гиперволемической гемодилюции, при сборе крови из ран, полостей в ходе операции, из дренажей после операции. Каждый из этих методов должен применяться с письменного информированного добровольного согласия больных [36].

Противопоказаниями для предоперационного аутодонорства цельной крови являются нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность 2 ст., недостаточность регионарного кровообращения 4 ст., печеночно-почечная недостаточность, дефицит массы тела >10 %, гипотония (систолическое артериальное давление не менее 100 мм рт. ст.), бактериемия и вирусемия, геморрагический синдром, распространенный тромбофлебит, нестабильная стенокардия и недавние (до трех месяцев) инфаркты миокарда, пароксизмальные аритмии и полные блокады проводимости, нарушение сознания вследствие психического заболевания, установленный очаг инфекции (необходима предварительная санация), лейкопения, анемия (эритроциты < 3,0 млн, гемоглобин < 110 г/л), тромбоцитопения (< 180 тыс.), гипопротеинемия (общий белок < 65 г/л). Помимо этого, Совет Европы не рекомендует проводить предварительное резервирование гемокомпонентов у лиц, инфицированных ВИЧ, вирусами гепатитов В и С. Объем разовой предоперационной кроводачи для лиц с массой тела более 50 кг не должен превышать 450 мл, и по согласованию с лечащим врачом аутодонорам назначаются таблетированные препараты железа, по показаниям – эритропоэтин. Последняя кроводача перед плановой операцией должна быть выполнена за трое суток. Возврат крови осуществляется больным по достижении хирургического гемостаза в ходе операции или в раннем послеоперационном периоде, лучше с использованием специальных лейкофильтров для уменьшения риска фебрильных негемолитических реакций [37].

Легкие побочные реакции при проведении предоперационной заготовки аутокрови (обморок, головокружение, нарушение сердечного ритма, нерезкое снижение систолического артериального давления) встречаются редко, у 2–5% женщин. В целях профилактики заготовку компонентов крови не следует проводить натощак, а после процедуры пациентку необходимо напоить чаем, кофе.

Доказано, что в целом гемоэксфузия оказывает стимулирующее влияние на адаптационные механизмы организма, о чем свидетельствуют изменения гемодинамики и гемопоэза, повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и активация иммунной системы. К недостаткам применения предоперационной заготовки ЦК относят «привязанность» времени проведения операций к срокам взятия и хранения крови, опасность ее инфицирования, возможность развития ятрогенной анемии, сравнительно высокую общую стоимость программы аутогемодонорства.

При плановом КС предоперационная однократная эксфузия цельной крови или заготовка крови при интраоперационной нормо- и гиперволемической гемодилюции (взятие 200–400 мл крови) применяются сравнительно редко, но доказано, что состояние плода и новорожденного при этом не ухудшается, а ИТТ в виде возврата аутокрови в сочетании с коллоидными и кристаллоидными растворами способствует снижению частоты развития послеоперационной анемии и гнойно-септических заболеваний [38].

При реинфузии собранная при КС кровь направляется в сепаратор интраоперационного аппаратного отмывания эритроцитов Cell Saver 5, где отмывается изотоническим раствором хлорида натрия (от мекония, околоплодных вод, растворов фурациллина, йода, спирта и т.д.) и возвращается в сосудистое русло. При данном варианте аутогемодонорства ни разу не использовались донорские гемокомпоненты, течение послеоперационного периода у больных было гладким, эффективно восстанавливались показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита [39]. Абсолютным противопоказанием к сбору крови при КС служит наличие в брюшной полости кишечного содержимого, относительным – злокачественное новообразование.

Послеоперационный сбор (первые 6 часов) и возврат больным крови, оттекающей по дрена-

жам, на практике выполняется редко. Осложнений не зафиксировано, а показатели анализов лучше, чем у больных, получавших донорскую кровь. Отмечено, что комбинированное применение у больных из группы риска по патологической кровопотере предоперационной заготовки аутокрови, интраоперационного аппаратного отмывания аутоэритроцитов с помощью Cell Saver 5 и реинфузии «дренажной крови» позволило в 5 раз снизить потребность в донорской крови и в 1,2 раза – донорской свежезамороженной плазмы при благоприятном течении послеоперационного периода [40].

В отличие от гемоэксфузий удаление 250–350 мл плазмы не приводит к снижению в крови уровня гемоглобина и числа эритроцитов, а восстановление плазменных белков в организме происходит за 16–18 часов [41]. При взятии плазмы в динамике у доноров улучшаются показатели анализов крови, функций печени, почек, сердечно-сосудистой, иммунной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной, свертывающей систем.

Одно из первых в России сообщений о применении аутоплазмы при плановом КС принадлежит А.Н.Дюгееву и М.Д.Фомину (1995). По данным специалистов Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова (Москва), аутоплазмодонорство у беременных безвредно, позволяет варьировать сроки выполнения операции, не требует применения препаратов железа, дающих ряд побочных эффектов, в частности, снижение моторики желудочно-кишечного тракта. Операционная кровопотеря при КС легко купируется возмещением только аутоплазмы и кристаллоидными растворами. Другими преимуществами заготовки аутоплазмы является то, что она дольше хранится, чем кровь, а при субклинических проявлениях ДВС-синдрома больным требуется возмещение только коагуляционного потенциала крови. Поэтому авторы рекомендуют беременным из группы риска по кровотечению запасать 600 мл аутоплазмы за две процедуры (через 48 часов) малообъемного плазмафереза, противопоказаниями для которого служат содержание общего белка крови < 50 г/л, гемоглобина крови – < 100 г/л, гипокоагуляция. Методика позволяет при минимуме применения донорских гемопрепаратов снизить в два раза число случаев патологической кровопотери и до 5,5% – число послеоперационных воспалительных осложнений [40]. Схожие данные получены другими авторами, применявшими аутоплазму у беременных, страдающих железодефицитной анемией [42].

Полагают, что заготовка аутоплазмы абсолютно противопоказана беременным с преэклампсией, анемией [43]. Однако беременные, страдающие именно этой патологией, входят в группу высокого риска по развитию кровотечений в родах. При преэклампсии широко применяется лечебный центрифужный плазмаферез, к недостаткам которого относятся временное взятие из сосудистого русла 400–500 мл крови и переливание небезопасной донорской свежезамороженной плазмы с целью восполнения потерь белка [44]. В настоящее время разработана более безопасная отечественная методика мембранного плазмафереза (плазмофильтры «ПФМ-800», «Роса»), при котором временная потеря крови в экстракорпоральный контур составляет всего 60 мл. Эту методику можно использовать не только для лечебного, но и для аутодонорского плазмафереза. Разработаны также методы очистки полученной плазмы от токсичных ингредиентов с помощью гемосорбентов, методики гепарин-криопреципитации. Применение такой модифицированной аутоплазмы как в курсе лечебного плазмафереза, так и для возмещения кровопотери при КС способствует нормализации клинических, биохимических, иммунологических показателей и белкового гомеостаза у больных женщин, в том числе при преэклампсии, холестатическом гепатозе, анемии, пиелонефрите [45–47].

Внедрение в практику родовспомогательного учреждения технологии аутоплазмодонорства и широкое ее применение в течение 10 лет способствовали тому, что использование донорской эритроцитарной массы и донорской свежезамороженной плазмы в расчете на 1000 коек снизилось соответственно в 5,1 и 1,4 раза. При этом осложнений при переливании свежезамороженной и/или модифицированной аутоплазмы (более 4000 переливаний) не было [48]. В настоящее время аутоплазмодонорство в Санкт-Петербурге применяется в Институте им. Д.О.Отта и Перинатальном центре ФБГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова». Первый опыт применения его в Перинатальном центре подтверждает вышеприведенные данные литературы о безопасности аутоплазмодонорства, благоприятном течении родов и послеродового периода у женщин и периода новорожденности у их детей [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные литературные данные свидетельствуют о том, что в современных условиях при плановом КС следует широко использовать технологию предродового аутогемодонорства и аутоплазмодонорства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб., 2005; 208.
2. Higgins S. Obstetric haemorrhage. Emerg Med (Fremantle) 2003; 5(3): 227–31.
3. Frenzel T., Westphat-Varghese B., Westphal M. Role of storage time of red blood cells on microcirculatin and tissue oxygenation in critically ill patients. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22: 275–80.
4. Miller S., Lester F., Hensleigh P.J. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: new advances for low-resource settings. Midwifery Womens Health 2004; 49(4): 283–92.
5. Пахомова Ж.Е., Даминов Р.Ф. Предлежание плаценты у беременных с рубцом на матке: проблемы и пути решения. Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010: 178–9.
6. Pahlavan P., Nezhat C., Nezhat C. Hemorrhage in obstetrics and gynecology. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13(4): 419–24.
7. Серов В.Н., Соколова Ю.Ю., Федорова Т.А. и др. Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери в акушерской практике. Акушерство и гинекология 2005; 6: 14–7.
8. Тимофеева В.Ю., Ворожцова С.И., Ивашкина Е.П. Влияние кровезаменителей «Волювен» и «Инфукол ГЭК» на коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз. Трансфузиология 2009; 2(10): 83–6.
9. Рыбакова Л.П. Влияние различных концентраций коллоидных кровезамещающих растворов на некоторые показатели окислительно-антиокислительной системы крови доноров в модельных экспериментах in vitro. Трансфузиология 2011; 3(12): 47–51.
10. Sarani B., Dunkman W.J., Dean L. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. Crit Care Med 2008; 36: 1114–8.
11. Lee A.I., Kaufman R.M. Transfusion medicine and the pregnant patient. Hemat Onc Clin North Am 2011; 25(2): 393–413.
12. Кисляков В.А., Усков Ю.И., Соболев К.О. Особенности лечения острого повреждения почек на фоне гиповолемического шока и гемоконцентрации. Эфферентная и физико-химическая медицина 2009; 1: 57–9.
13. Гельфанд Б.Р., Кассиль В.П. Острый респираторный дистресс-синдром. Практическое руководство. М., 2007: 44–5.
14. Куликов А.В., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве. Екатеринбург, 2010; 28.
15. Лубнин А.Ю., Громова В.В., Ханзен Э. Реинфузия крови в хирургии. М., 2011; 435.
16. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей. М.: РАЕН, 2010; 347.
17. Chaiwat O., Lang J.D., Vavitata M.S. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. Anesthesiology 2009; 110: 351–60.
18. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М. и др. Острая массивная кровопотеря. М., 2001; 176.
19. Marik P.E., Corwin H.L. Efficancy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review the literature. Crit Care Med 2008; 36: 2667–74.
20. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Под ред. З.З.Токова, В.Ф.Волгина. Причины и технология репродуктивных потерь. М., 2008; 128.
21. Жибурт Е.Б., Клюева Е.А., Губанова М.Н. Негосударственные поставки компонентов крови для переливания. Трансфузиология 2010; 2(11): 24–7.
22. Лахманова В.В. Централизованные закупки оборудования в рамках программы по развитию службы крови. Бюджетные учреждения здравоохранения: бухгалтерский учет и налогообложение 2009; 6: 20–5.
23. Филина Н.Г., Колотвина Т.Б., Титова С.А. и др. Предварительный скрининг активности аланинаминотрансферазы у доноров утратил экономическую эффективность. Трансфузиология 2011; 3(12): 61–3.
24. Марченко А.В., Сутоцкий А.С., Верещагина С.В. Влияние озон-кислородной смеси на показатели коагулограммы донорской плазмы. Трансфузиология 2011; 1(12): 5–8.
25. Cardigan R., Sutherland J., Garwood M. The effect of leucocyte depletion un the quality of fresh-frozen plasma. Br J Haematol 2001; 114(2): 233–40.
26. Turner M.J. Uterine rupture. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 15: 69–79.
27. Зедгинизова Е.А., Иванов Д.О., Павлов А.Б. и др. Взаимосвязь показателей фетоплацентарного кровообращения и церебральной гемодинамики у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Материалы междисциплинарной научно-практической конференции стран СНГ «Перспективы и пути развития неотложной педиатрии». СПб., 2006; 18–28.
28. Федоров О.А., Иванов Д.О., Чистякова В.Ю. и др. Отдаленный катамнез детей, подвергнутых длительным реанимационным воздействиям в неонатальном периоде. Материалы 68-й Межвузовской научной конференции молодых ученых. Курск, 2003; 61–7.
29. Федоров О.А., Иванов Д.О., Иванова Л.И. и др. Особенности анамнестических данных у детей, перенесших реанимацию в период новорожденности. Материалы VI Научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». СПб., 2003; 368–72.
30. Яшина Н.Ю., Иванов Д.О., Иванова Л.И. Особенности развития и статуса у детей, перенесших тяжелую неонатальную патологию, по результатам отдаленного катамнеза. Материалы II Всероссийского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». М., 2003; 335–41.

31. Урусова А.Б., Иванов Д.О. Оценка здоровья женщин, дети которых находились в неонатальный период в отделении реанимации. Материалы II Всероссийского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». М., 2003; 296–9.
32. Anderson S.A., Manis M., O'Cornell R. Blood use in patient eipopulation in the Unated States. Transfusion 2007; 47(4): 582–92.
33. Vincent J.L., Sakr Y., De Backer D., et al. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusions. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2007; 21: 209–19.
34. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н. и др. Служба крови России: современное состояние и перспективы развития. Трансфузиология 2010; 4(11): 4–31.
35. Капырина М.В. Реинфузия дренажной крови как компонент кровесберегающих технологий при реконструктивных операциях на крупных суставах. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2008; 21.
36. Жибурт Е.Б., Клюева Е.А., Губанова М.Н. Негосударственные поставки компонентов крови для переливания. Трансфузиология 2010; 2(11): 24–7.
37. Рубцов И.С. Аутологичное гемодонорство беременных и его влияние на течение и исход беременности. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 1998; 19.
38. Борисов Ю.В., Зайнулина М.С., Красильщикова И.В., Широков Д.М. Клинико-лабораторная эффективность аутоплазмотрансфузии для восстановления гемостатических показателей при родоразрешении беременных с гестозом. Журнал акушерства и женских болезней 2011; LX: 24–5.
39. Краснокутский Ю.А., Малахов С.А. Эффективность различных методов аутогемотрансфузии у больных с тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава. Трансфузиология 2010; 3(11): 46–50.
40. Рудовский В., Павловский С. Клиническая трансфузиология. Варшава, 1974; 482.
41. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями. Акушерство и гинекология 2001; 1: 3–4.
42. Розентул И.Е., Маркин А.А., Кабылбеков А.К. Аутоплазмодонорство как метод профилактики массивных интраоперационных кровотечений в акушерстве. Трансфузиология 2004; 3(9): 67–71.
43. Айламазян Э.К., Селиванов Е.А., Литманович К.Ю. Организация заготовки и применения аутологичной плазмы у беременных группы риска по кровотечениям. Методические рекомендации. СПб., 2003; 29.
44. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические рекомендации № 99/80. М., 2000; 29.
45. Бутаев Г.К. Применение гемосорбционных технологий в лечении позднего гестоза. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб., 2003; 23.
46. Джанибекова Ш.С. Эффективность применения модифицированной аутоплазмы при плазмаферезе в комплексном лечении послеродовых осложнений. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб., 2005; 22.
47. Ветров В.В., Ахмеджанова З.М. Эфферентная терапия при хроническом пиелонефрите у беременных и родильниц. СПб., 2011; 164.
48. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. СПб., 2008; 221.
49. Борисов Ю.В., Зайнулина М.С., Широков Д.М., Полушин Ю.С. Опыт применения интрааппаратной реинфузии крови в акушерской практике. Журнал акушерства и женских болезней 2011; LX: 22–3.
50. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Современные аспекты организации неонатальной помощи. СПб.: Н-Л, 2011: 476.

ПОСЛЕДСТВИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Обзор литературы посвящен анализу влияния оперативных вмешательств на органах малого таза на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. Сохранение репродуктивной функции женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний приобрело в настоящее время большую социальную и медицинскую значимость, что обусловлено не только возросшей заболеваемостью, особенно в молодом возрасте, но также отсутствием достаточно четких представлений о состоянии здоровья женщин после операций. Исследование состояния овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после оперативных вмешательств на органах малого таза позволит оценить эффективность данных оперативных вмешательств и снизить частоту осложнений в данной группе больных.

Ключевые слова: овариальный резерв, оперативные вмешательства, органы малого таза, репродуктивное здоровье.

The literature review describes the influence of operations in the area of pelvis on the ovarian reserves in fertile women. Reproductive function retention in women experienced gynecological surgery became socially and medically significant. It is conditioned by both increased morbidity especially in the youngs and the absence of clear information on women's health state after the surgery. The study of ovarian reserves in fertile women experienced pelvic operations is helpful in evaluation of operations efficacy and in prevention of postoperational complications in these patients.

Key words: ovarian reserve, operations, pelvic organs, reproductive health.

У.Р.Гасымова,
Е.А.Соснова,
Г.А.Грачев
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Гасымова Ульвия Рашид кызы, *аспирантка кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М.Сеченова.*
Адрес: *119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,*
тел.: *(962) 367-26-51,*
e-mail: *ulviyyeqasimova@yahoo.com*

Понятие овариального резерва

Овариальный резерв – это функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [1, 2].

К физиологическим факторам, определяющим овариальный резерв, относится в первую очередь количество примордиальных фолликулов (примордиальный пул), находящихся в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции. В норме оно составляет 270–470 тыс. фолликулов [3]. Важнейшим физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является возраст пациентки. Однако существуют значительные индивидуальные особенности во времени наступления менархе (10–16 лет), времени наступления менопаузы (45–55 лет), которые могут определять индивидуальный биологический возраст женщины [4].

Кроме физиологических факторов, на овариальный резерв влияют различные патологические состояния, к числу которых относятся оперативные вмешательства на органах малого таза по поводу различных гинекологических заболеваний.

Гинекологические заболевания, требующие оперативного лечения

Среди гинекологических заболеваний, подлежащих оперативному лечению с сохранением, по крайней мере, части функционирующего органа, особое место занимают доброкачественные образования матки (миома матки), яичников (кисты и кистозные образования), а также их сочетание.

Немало работ и отечественных, и зарубежных исследователей посвящено влиянию как радикальных, так и органосохраняющих операций на органах малого таза на состояние овариального резерва яичников [5, 6].

Последствия оперативных вмешательств при доброкачественных образованиях яичников

Исследования, проводимые Д.И.Бенедиктовым, показали, что после оперативных вмешательств на яичниках с удалением более 50% гонадной ткани у большинства женщин возникают нарушения менструальной и репродуктивной функций, эндокринопатии, нейро-вегетативные и психоэмоциональные расстройства, увеличение веса [7]. Работы D.Lass и соавт., отметивших «недостаточный ответ» на введение агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, перенесших операции на яичниках, свидетельствуют о нарушениях функции яичника [8]. У большинства оперированных женщин отмечаются осложненное течение беременности (невынашивание, угроза прерывания) и патологическое течение родов (слабость родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, кровотечение в послеродовом периоде и другие). По мнению В.С.Корсак и соавт., операционная травма яичника приводит к нарушениям кровоснабжения органа, обуславливает повреждающее воздействие на фолликулярный аппарат. Авторы показали, что ухудшение кровоснабжения яичника ведет к нарушениям афферентной импульсации, «сбоям» в системе «обратной связи», что, в свою очередь, вызывает нейродистрофические изменения в структуре яичников и неизбежно приводит к снижению их функционального резерва [9]. Несмотря на тот факт, что большинство исследователей сходятся во мнении, что после операций на яичниках развиваются в той или иной степени выраженные нарушения фолликуло- и лютеогенеза, вопрос сроков восстановления его функции остается до настоящего времени дискутабельным [10].

Исследования показали, что после органосохраняющих операций на яичниках наступает нарушение не только овариальной, но и гонадотропной функций, в связи с чем необходимо проводить максимально щадящие операции при лечении доброкачественных опухолей и опухолевидных образований [11]. Было доказано, что резекция яичников существенно снижает их функциональный резерв, является прогностически неблагоприятной операцией в аспекте сохранения репродуктивной функции [12]. Из вышесказанного можно сделать вывод, что оперативное вмешательство рекомендуется производить у молодых женщин по строгим показаниям, отдавая предпочтение кистэктомии и вылущиванию образования [10]. Исследования показали, что после удаления одного яичника и резекции обоих яичников нарушения менструальной и репродуктивной функции вследствие гормональной недостаточности развиваются чаще, чем после резекции одного яичника [9]. При этом нарушения менструального цикла сохраняются длительное время, косвенно свидетельствуя о несостоятельности функции яичников в послеоперационном периоде. По данным F.Sato и соавт., субтотальная резекция яичников у всех пациенток ведет к снижению циклической секреции лютеинизирующего гормона, относительной гиперэстрогении и прогестероновой недостаточности [12].

Оперативное лечение миомы матки и его последствия

У женщин репродуктивного возраста среди доброкачественных образований органов малого таза особое место занимает миома матки. Большинство авторов считают миомэктомию более щадящей и предпочтительной у молодых женщин операцией, поскольку она предусматривает сохранение матки [13, 14]. Однако при хаотическом расположении множественных узлов целесообразность сохранения органа весьма сомнительна. Около 30% женщин, перенесших консервативную операцию, особенно при множественных узлах, в дальнейшем нуждаются в гистерэктомии в связи с рецидивом роста опухоли [15]. Одновременно имеет место высокий риск снижения функциональной активности яичников в связи с нарушением ангиоархитектоники и воспалительными осложнениями, так как даже при наилучших условиях миомэктомия сопровождается риском развития рубцовых изменений матки и других органов малого таза [16, 17].

Несмотря на быстрое развитие эндоскопической хирургии в гинекологии и стремление сохранить репродуктивный орган и полноценную функцию яичников у молодых женщин, реконструктивно-пластическим операциям при миоме матки на сегодняшний день подвергаются только 8–19% больных, а гистерэктомию проводят в 81–92% случаев [18, 19].

По некоторым данным, в США из приблизительно 100 млн половозрелых женщин каждая пятая подвергнута радикальной гистерэктомии, причем 65% женщин в момент операции находятся в

возрасте 30–40 лет [20]. Отмечено также, что снижение овариального резерва и функциональной активности яичников происходит у 16,5–57,5% оперированных больных [21, 22]. Однако некоторые исследователи указывают на сохранность стероидогенеза и даже допускают возможность относительного избытка эстрогенов в условиях отсутствия матки как органа-мишени для реализации эффекта гормонов [23].

Изменения овариального кровоснабжения после оперативных вмешательств на матке

На сегодняшний день накоплено достаточно сведений о том, что различная выраженность синдрома недостаточности яичников у пациенток после оперативных вмешательств на матке связана со степенью микроциркуляторных нарушений в овариальной ткани, а уровень гемодинамического страдания, в свою очередь, определяется исходными анатомическими особенностями кровоснабжения половых желез. Впервые би- и моноартериальные варианты кровоснабжения гонад были описаны в 1938 г. (P.Muogut и соавт.). Дальнейшее изучение морфологических особенностей кровоснабжения яичников на трупах позволило подтвердить существование трех различных типов экстраорганной сосудистой сети придатков матки. Для I типа овариального кровоснабжения (у 51% женщин) характерна равная, гемодинамическая мощность яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии, при II типе (у 38%) питание происходит преимущественно из ветви маточной артерии, при III типе (11%) – в основном из яичниковой артерии [24]. По мнению С.К.Володина, наиболее благоприятным с позиций клинической хирургии является I тип овариальной гемодинамики, поскольку в таких случаях пересечение собственной связки яичника и лигирование яичниковой ветви маточной артерии в ходе гистерэктомии не вызывает существенных сдвигов артериального давления в экстраорганных сосудах яичника и не нарушает его внутриорганную микроциркуляцию [25]. В случае преобладания потока крови яичниковой артерии такое лигирование приводит к уменьшению пульсового давления за счет подъема диастолического, изменяет микроваскулярное снабжение овариальной ткани, а увеличивающееся при этом давление внутри органа ведет к активации простагландинов, спазму артериол и вторичному снижению кровотока [26, 27].

При кровоснабжении гонад преимущественно маточной артерией пересечение собственной связки яичника вызывает резкое угнетение потока крови в его экстраорганных сосудах, превращая импульсный кровоток в непрерывный, что определяет падение уровня эстрадиола на 41–71% [28]. В условиях ишемии и оксигенодефицита снижение продукции эстрогенов может быть логически обосновано данными современной биохимической эндокринологии. Известно, что в процессе превращения холестерола в эстрадиол участвуют семь кислородозависимых энзимных звеньев, а в синтезе прогестерона принимают участие только три из них. То есть на построение одной молекулы эстрогенов расходуется значительно большее количество кислорода, чем на молекулярный синтез прогестерона, в связи с чем становится очевидной возникающая эстрогенная недостаточность [29, 30].

Некоторые авторы указывают на то, что нарушение кровоснабжения и иннервации яичников после оперативных вмешательств на матке вызывает в них дегенеративно-дистрофические процессы с нарушением ферментативной активности. В своих исследованиях Ю.Э.Доброхотова (2002) отмечает отчетливую тенденцию к уменьшению объема яичников с увеличением длительности послеоперационного периода [31]. Анализ доступной литературы показал, что выраженность гормональных изменений у оперированных больных также может зависеть от времени, прошедшего с момента операции. Ряд исследователей приводят сведения о количественном снижении уровней эстрадиола и прогестерона крови в первые 48–72 часа после хирургического вмешательства и связывают это с острой циркуляторной ишемией яичников вследствие отека тканей, вызванного операционной травмой и ухудшением кровоснабжения яичников вследствие прекращения кровотока из яичниковой ветви маточной артерии [32, 33]. Это подтверждается увеличением объема яичников в 1,7 раза, снижением их эхогенности при ультразвуковом исследовании после операции, а также снижением допплерометрических показателей яичникового кровотока в раннем послеоперационном периоде. Восстановление же структуры и функции яичников, по данным проспективного наблюдения, у большинства женщин произошло не ранее, чем через 6–12 месяцев после оперативных вмешательств [34, 35]. По данным других исследователей, через 12 месяцев после операции происходит прогрессивное ухудшение функции яичников, в частности, уменьшение их объема (по данным УЗИ), уменьшение числа и размеров фолликулов, ухудшение кровоснабжения яичников (по данным допплерометрии), осо-

бенно у женщин после тотальной гистерэктомии. Причем через пять лет эти изменения были выражены еще в большей степени [36, 37].

С другой стороны, оперативные вмешательства на матке не оказывают влияния на эндокринную функцию репродуктивной системы у большинства пациенток детородного возраста. Так, A.Filiberti и соавт. отметили сохранность стероидогенеза у 80% оперированных больных [38], а M.Cust и соавт. на основании изучения уровня эстрогенов и прегнандиола в моче пришли к заключению, что гормонпродуцирующая функция яичников после оперативных вмешательств на матке остается неизменной до предполагаемого возраста менопаузы в 85% случаев [39]. Хирургическое лечение миомы матки в радикальном объеме, проведенное в молодом возрасте, приводит к снижению функции яичников и нередко к гипоэстрогенному синдрому и стойкой менопаузальной симптоматике, проявляющейся в среднем на 5,7 лет раньше, чем у неоперированных женщин в популяции [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение состояния овариального резерва после оперативных вмешательств на органах малого таза, в особенности у женщин репродуктивного возраста, является новым и перспективным направлением в исследованиях в области гинекологии. Эти исследования должны позволить специалистам более точно оценить эффективность данных оперативных вмешательств и снизить частоту осложнений в данной группе больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО-ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
2. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг. Проблемы репродукции 2004; 10(1): 39–43.
3. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция. Проблемы репродукции 2002; 8(3): 43–9.
4. Курило Л.Ф., Михалева Л.В., Адамян А.Г. и др. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе. Проблемы репродукции 2006; 9(1): 24–6.
5. Muram D., Gale C.L., Thompson E. Functional ovarian cysts in patients cured of ovarian neoplasms. Obstet Gynecol 1990; 75(4): 680–3.
6. Tavmergen E.N., Mecke H., Semm K. Pelviscopic ovarian surgery. Possibilities and limitations. Zentralbl Gynakol 1990; 112(22): 1405–11.
7. Бенедиктов Д.И. Последствия односторонней аднексэктомии у женщин репродуктивного периода. Акушерство и гинекология 1991; 14: 57–9.
8. Lass A., Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. Hum Reprod Update 1999; 5(3): 256–66.
9. Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А., Исакова Э.В. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. Проблемы репродукции 1996; 2(4): 63–7.
10. Hesseling M., de Wilde R.L. Safety and effectiveness of endosurgical management of benign adnexal tumors in the premenopausal period: a prospective study. Wuppertal Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; 54(8): 437–41.
11. Candiani G.B., Fedele L., Parazzini F. Risk of recurrence after myomectomy. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 385–9.
12. Sato F., Miyake H., Nishi M.M., et al. Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyoma. Int J FertilWomens Med 2000; 45(1): 34–7.
13. Адамян Л.В., Зарубиани З.Р. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. Акушерство и гинекология 1997; 3: 40–4.
14. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 1999; 215.
15. Кулаков В.И., Шмакова Г.С. Миомэктомия и беременность. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
16. Carter J.E., Mc Cams S.D. Laparoscopic myomectomy: time and cost analysis of power vs. manual morcellation. J Reprod Med 1997; 42: 383–8.
17. Ниаури Д.Д. Особенности регионарного кровотока после эндоскопической миомэктомии. Журнал акушерства и женских болезней 2001; 3: 66–9.
18. Сидорова И.С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. М.: МИА, 2003; 256.
19. Fedele L., Parazzini F., Luchini L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal study. Hum Reprod 1995; 10: 1795–6.
20. Hallez J.R. Myomectomies by endo-uterine resection. Curr Opin Obstet Gynecol 1996; 8: 250–6.
21. Адамян Л.В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике. Акушерство и гинекология 2006; 4: 11–7.
22. Анисимова С.А. Лапароскопическая консервативная миомэктомия: отдаленные результаты. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2001.
23. Kuhl H.S. Pharmacokinetics of oestrogens and progestagens. Maturitas 1990; 12: 171–97.
24. Cooper G.S., Thorp J.M. FSH levels in relation to hysterectomy and to unilateral oophorectomy. Obstet Gynecol 1999; 94(6): 969–72.
25. Володин С.К. Хирургическая профилактика нейроэндокринных нарушений после надвлагалищной ампутации матки. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Казань, 1997; 26.

26. Bernstein S.J., Fiske M.E., Mc Glynn E.A., et al. Hysterectomy: a review of the literature on indications, effectiveness and risks. Santa Monica, 1997; 5–8.
27. Goodwin S.C., Vedantham S., Mc Lucas B., et al. Uterine artery embolization for uterine fibroids. J Vase Interv Radiol 1997; 8: 517–26.
28. Goodwin S.C. New horizons in gynecologic embolotherapy: uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. J Vase Interv Radiol 1998; 9: 53–9.
29. Goodwin S.C., Mc Lucas B., Lee M., et al. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyoma midterm results. J Vase Interv Radiol 1999; 10: 1159–65.
30. Hutchins F.L., Worthington-Kirsch R., Berkowitz R.P. Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyoma uteri. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1999; 6: 279–84.
31. Доброхотова Ю.Э. Гистероэктомия в репродуктивном возрасте: системные изменения в организме женщины и методы их коррекции. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2002.
32. Кулаков В.И., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1999; 312.
33. Sarrel O., Lindsay D., Rosano G. Angina and normal coronary arteries in women gynecology findings. Am J Obstet Gynecol 1992; 167(2): 467–72.
34. Kaufman I.M. Pharmacokinetics of oestrogens and hormone replacement therapy. Gur Menopaus J 1997; 4: 14–22.
35. Липман А.Д. Диагностика и комплексное лечение больных гормонзависимыми заболеваниями матки с использованием эхографического мониторинга. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2000; 32.
36. Janson O., Janson I. The Acute effect of hysterectomy on ovarian blood flown. J Obstet Gynecol 1987; 127: 349–52.
37. Samaan S.A., Granford M.H. Estrogen and cardiovascular function after menopause. Am Coll Cardiol 1995; 26(1465): 1403–10.
38. Filiberti A., Regazzoni M., Garavoglia M., et al. Problems after hysterectomy. A comparative content analysis of 60 interviews with cancer and non cancer hysterectomies women. Eur Gynecol Oncol 1991; 12: 445–9.
39. Cust M.P., Whitehead M.I. Consequences and treatment of ovarian failure total body irradiation for leukemia. Br Med J 1989; 16: 1494–7.
40. Shulman A., Marom H., Oelsner G., et al. The effect surgery on the ovarian response to stimulation in IVF. EJOG 2002; 103: 158–62.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Влияние хирургического лечения эндометриомы яичников на овариальный резерв: итоги систематического обзора и мета-анализа

Лечение эндометриомы яичника, вызванной эктопическим ростом эндометрия, в большинстве случаев проводится хирургически. Однако до настоящего времени обсуждается потенциально опасный эффект хирургического вмешательства, проявляющийся снижением овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. Целью исследования, выполненного британскими учеными, было изучение литературных данных результатов хирургического лечения эндометриомы яичников. Анализировалось влияние лечения на овариальный резерв, оцениваемый по уровню сывороточного АМН (anti-Mullerian hormone[1]). Авторами проведен систематический поиск когортных исследований, включенных в электронные базы данных MEDLINE, PubMed и Embase. Обнаружено 21 исследование, данные восьми из которых использованы для мета-анализа. Выкопировку данных осуществляли два независимых эксперта. Объединение результатов исследований (всего 237 больных) показало статистически значимое снижение сывороточной концентрации АМН после хирургической экстракции эндометриомы; взвешенная разница средних (в сравнении с величиной показателя до лечения) составила –1,13 нг/мл (95% доверительный интервал от –0,37 до –1,88). Вместе с тем, была обнаружена значимая гетерогенность результатов исследований. Анализ чувствительности для исследований со средним исходным (до операции) уровнем АМН ⩾3,1 нг/мл позволил минимизировать оценку гетерогенности. Как и в общем случае, было подтверждено, что оперативное лечение эндометриомы яичника сопровождается снижением сывороточного уровня АМН на 1,52 нг/мл (95% доверительный интервал от –1,04 до 2,0). Таким образом, результаты исследования указывают на отрицательное влияние хирургической экстракции эндометриомы яичника на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста.

Источник: *Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3146–54.*

[1] Анти-Мюллеров гормон (АМГ) или ингибирующее вещество Мюллера – димерный гликопротеин, представитель семейства β-трансформирующих факторов роста, участвующих в процессах роста и дифференцировки тканей. У женщин уровень АМГ отражает функциональность гранулезных клеток фолликулов яичника. Определение АМГ широко используется для определения овариального резерва и пременопаузальных изменений у женщин, в диагностике и контроле гранулезоклеточного рака яичника.

ПАНКРЕАТИТ У БЕРЕМЕННЫХ

В статье представлены современные данные о распространенности, клинике, особенностях диагностики, дифференциальной диагностики и лечения панкреатита у беременных.

Ключевые слова: панкреатит, диагностика, лечение, беременность.

The article gives up-to-date information about the most frequent, clinical pictures, diagnostics methods, differential diagnostics and treatment pancreatitis during pregnancy.

Key words: pancreatitis, diagnostics, treatment, pregnancy.

Е.Ю.Еремина

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Еремина Елена Юрьевна, *д.м.н., проф., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Мордовского государственного университета, главный гастроэнтеролог Минздрава, засл. врач Республики Мордовия.*

Адрес: *430005 Саранск, ул. Большевистская, 68,* ***тел.:*** *(834) 247-68-85,* ***e-mail:*** *eeu61@mail.ru*

Беременность – физиологическое состояние организма, и вместе с тем она является периодом повышенной нагрузки на все органы, особенно значительной для женщин, уже имеющих ту или иную патологию [1]. Влияние беременности на функцию поджелудочной железы до конца не установлено, поскольку считается, что панкреатиты у беременных встречаются нечасто. Однако распространенность панкреатита (как острого, так и хронического, и, прежде всего, алкогольного и билиарнозависимого) прогрессивно растет в популяции по всему миру, во всех возрастных группах мужчин и женщин, сопровождаясь увеличением смертности от осложнений заболевания [2, 3]. Показатели распространенности и летальности от панкреатита за последние 20 лет возросли как минимум втрое [4, 5]. Летальность от хронического панкреатита составляет 12%, в т.ч. до 20% в течение первых 10 лет после установления диагноза хронического панкреатита и более 50% – через 20 лет [4]. Около 15–20% больных погибают от осложнений, связанных с атаками панкреатита, другие – вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [5, 6]. В среднем у 4% (до 8,3%) больных развивается рак поджелудочной железы, а 10–20-летний анамнез хронического панкреатита повышает риск развития рака поджелудочной железы в 10–15 раз [7].

В России также наблюдается рост заболеваемости хронического панкреатита как среди взрослых, так и среди детей [3, 7–9]. Распространенность хронического панкреатита у детей составляет 9–25 случаев, у взрослых – 27–50 на 100 тыс. населения [6]. Хронический панкреатит заметно «помолодел»: средний возраст на момент установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин [10], что требует уточнения данных по распространенности хронического панкреатита у беременных.

Под хроническим панкреатитом понимают прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, характеризующееся проявлением во время обострения признаков острого воспалительного процесса, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью и развитием внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы [5].

Основными причинами хронического панкреатита являются алкоголь, билиарная патология, нарушения питания, курение, гипертриглицеридемия, инфекции, вирусы, паразитарные инвазии, прием некоторых лекарств, аутоиммунные процессы и наследственные факторы. В

развитии заболевания имеют значение хроническая ишемия поджелудочной железы, заболевания печени, патология сфинктера Одди, дуоденальная гипертензия, травмы и операции на органах брюшной полости, эндоскопические манипуляции (ЭРПХГ), токсические факторы в быту и на производстве, *Helicobacter pylori*, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, врожденные аномалии поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника и др. [5, 12].

В возникновении хронического панкреатита определенное значение имеют случаи нераспознанного острого панкреатита, которые не диагностируются в 60% случаев [7]. Трансформация острого панкреатита в хронический подтверждается современными методами исследования, согласно которым через год после перенесенного острого панкреатита изменения структуры поджелудочной железы выявляются в 86% случаев [5]. У 85% больных с клиникой острого панкреатита выявляется значительное повышение эхогенности поджелудочной железы, свидетельствующее о наличии фиброза. Приведенные данные позволили даже сделать заключение, что в 20–30% случаев хронический панкреатит развивается вследствие перенесенного ранее острого панкреатита [7, 8].

Перечисленные причины хронического панкреатита в сочетании с улучшением возможностей его диагностики способствуют росту распространенности заболевания среди населения различных возрастных групп и обоих полов, в т.ч. и среди беременных [13, 14]. Принимая во внимание тот факт, что возраст беременных (как первородящих, так и, тем более, повторнородящих) в последнее время повышается, следует ожидать увеличения распространенности различных вариантов панкреатита среди этого контингента.

Распространенность панкреатита среди беременных

На сегодняшний день сведения о распространенности панкреатита среди беременных колеблются от 1:1000 до 1:12000, но в основном они касаются острого панкреатита или же всех случаев панкреатита [14–16]. К тому же одни исследователи анализируют случаи панкреатита только во время беременности [14–16], другие же включают и послеродовые случаи [17]. Число случаев панкреатита в опубликованных обзорах, как правило, невелико: максимальное число анализируемых случаев панкреатита во время беременности – 101 в обзоре J.J.Eddy и соавт., опубликованном в 2008 г. [18].

В то же время с накоплением опыта лечения панкреатита у беременных показатели материнской и перинатальной смертности при развитии у беременной панкреатита (как правило, речь идет об остром панкреатите) за последние десятилетия заметно уменьшились [3]. Если в 80-х годах материнская смертность при развитии острого панкреатита достигала 37%, а перинатальная 11–37% [19], то в исследовании A.Hernandez и соавт. (2007) материнская смертность от панкреатита не регистрировалась, а перинатальная составляла от 0 до 18% [3].

Ретроспективный анализ случаев острого панкреатита у 96 беременных, находившихся на лечении в Парклендской мемориальной больнице Юго-западного университета Техаса, за период 2000–2006 гг. показал, что распространенность острого панкреатита у беременных составила 0,1% от общего количества родов (n = 96232) [20]. Чаще он встречался у повторнородящих женщин с избыточной массой тела и наличием камней в желчном пузыре. Материнская смертность при остром панкреатите у беременных составила, по данным исследования, 0,97% (один случай), частота серьезных осложнений – 3,9%. В 5,4% случаев отмечались повторные эпизоды острого панкреатита во время одной беременности и в 6,6% – в первые три месяца после родоразрешения. Исследование продемонстрировало, что острый панкреатит не оказывает отрицательного влияния на плод, но способствует учащению неблагоприятных исходов беременности. Самопроизвольный аборт (20%) и преждевременные роды (16%) имели место при развитии острого панкреатита в I триместре беременности. ДВС-синдром, приводящий к неблагоприятному исходу для женщины и плода, наблюдался в основном как осложнение панкреатита в III триместре [20].

По данным двух масштабных зарубежных исследований [3, 18], различные виды панкреатита встречаются примерно в 1 случае на 3000 беременностей (0,03%), в т.ч. в 88% регистрируется острый панкреатит и в 12% – обострение хронического панкреатита. Распространенность панкреатита увеличивается со сроком беременности и числом родов [20]: 24% случаев панкреатита были зарегистрированы в I триместре беременности, 33 – во II и 43% – в III триместре. При этом 63% случаев панкреатита отмечались у повторно-

родящих, из которых в 36% наблюдались рецидивы хронического панкреатита во время предыдущих беременностей. Случаев материнской смертности среди анализируемого контингента пациенток (101 женщина) зарегистрировано не было, но в 58% случаев были отмечены преждевременные роды, в основном в группе пациенток с небилиарнозависимым (алкогольным и др.) панкреатитом. Перинатальная смертность составила 3,6%.

Этиология и патогенез панкреатита у беременных

Среди установленных причин панкреатита у беременных наиболее часто регистрируется билиарнозависимый вариант (66% случаев острого панкреатита) с более благоприятным исходом по сравнению с другими формами заболевания. Из небилиарнозависимых вариантов панкреатита отмечены алкогольный (в 12,3% случаев), панкреатиты, ассоциированные с гипертриглицеридемией, гиперпаратиреоидизмом, гиперкальциемией, идиопатический панкреатит, а также случаи панкреатита, развившиеся у беременных с преэклампсией вследствие системных нарушений микроциркуляции [20–25].

С учетом имеющихся на сегодняшний день данных наиболее распространенной причиной развития острого или обострения хронического панкреатита во время беременности является билиарная патология, прежде всего, желчнокаменная болезнь и особенно при наличии мелких желчных камней, блокирующих сфинктер Одди и панкреатический проток. Во время беременности создаются условия как для манифестирования уже имеющейся желчнокаменной болезни (в т.ч. в виде желчной колики или острого холецистита, требующего экстренного оперативного и интенсивного консервативного лечения), так и развития данной патологии на фоне свойственных беременности нарушений моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (чаще – его гипокинезии с застоем желчи), а также повышения вязкости желчи с формированием билиарного сладжа и желчных камней. Риск развития желчнокаменной болезни и ее осложнений увеличивается при повторных беременностях у женщин, страдающих хроническим холециститом, билиарными дисфункциями и имеющих несколько факторов риска.

При беременности вследствие гормональных перестроек в пузырной желчи концентрируется холестерин, увеличивается общее содержание желчных кислот и их секвестрация в желчном пузыре и тонкой кишке, что обусловлено замедленной билиарной и кишечной моторикой. Это приводит к снижению секреции желчных кислот, их энтерогепатической циркуляции и уменьшению соотношения хенодезоксихолевой и холевой кислот [26]. Все перечисленные изменения предрасполагают к осаждению холестерина в желчи.

При беременности увеличивается тощаковый и остаточный объем желчного пузыря из-за снижения его сократительной способности. Следствием подобных изменений в организме беременной является тот факт, что у 30% женщин к концу II триместра развивается билиарный сладж; у 12% беременных при УЗИ выявляются камни в желчном пузыре, причем у 30% из них развиваются приступы желчной колики [20, 27]. Поэтому не случайным представляется тот факт, что операция холецистэктомии является второй по частоте хирургической операцией во время беременности после аппендэктомии. Обострения желчнокаменной болезни у беременных чаще всего происходят во II триместре [20, 27]. Этот же период считается оптимальным для проведения холецистэктомии.

После родов билиарный сладж исчезает у 60% женщин в течение трех месяцев и у 96% – в течение 12 месяцев, мелкие камни у 30% женщин растворяются спонтанно в течение года [20]. Несмотря на это, у части женщин в послеродовом периоде сохраняется вероятность клинической манифестации желчнокаменной болезни и развития панкреатита (как острого, так и рецидива хронического). Причем острый панкреатит в послеродовом периоде отличается особо тяжелым течением [28, 29].

Беременность является предрасполагающим фактором не только к развитию желчнокаменной болезни, но и к манифестации ее клинических симптомов у женщин, имевших ранее «немые» камни, а следовательно, и ее осложнений, к числу которых относится и панкреатит.

Довольно часто у пациенток с желчнокаменной болезнью и иной билиарной патологией начало беременности сопровождается ранним токсикозом, в т.ч. чрезмерной рвотой беременных [17, 27]. Симптомы раннего токсикоза у них могут продолжаться до 22 недель беременности с последующим более высоким риском развития внутрипеченочного холестаза беременных [17]. Нельзя исключить, что более длительное и тяжелое течение симптомов раннего токсикоза у беременных с билиарной патологией (желчнока-

менной болезнью, хроническим холециститом, билиарными дисфункциями) может быть в определенной степени обусловлено обострением хронического панкреатита.

Второй по частоте причиной панкреатита во время беременности является гиперлипидемия и гипертриглицеридемия (увеличение концентрации холестерина в сыворотке крови во время физиологически протекающей беременности составляет от 25 до 50%) [18, 20, 30–32]. Эта причина развития панкреатита имеет особое значение для женщин с исходным нарушением жирового обмена (ожирением, метаболическим синдромом, наследственной гипертриглицеридемией, гипер- и дислипидемиями) и в значительной степени опосредована увеличением эффекта эстрогенов во время беременности. Наиболее выраженное повышение уровня сывороточных липидов, триглицеридов и липопротеидов отмечается в III триместре и совпадает по времени с ростом регистрируемых случаев панкреатита [33]. Высокая вероятность развития острого панкреатита или обострения хронического панкреатита отмечается при уровне триглицеридов сыворотки крови выше 750 мг/дл [33] при том, что уровень триглицеридов сыворотки во время нормальной беременности, как правило, менее 300 мг/дл, а после родов восстанавливается до исходного.

На третьем месте среди причин панкреатита – гиперпаратиреоз, который в той или иной степени присутствует при беременности и сопровождается нарушением обмена кальция с повышением содержания внутриклеточного кальция, что может приводить к образованию или росту обтурирующих панкреатические протоки кальцинатов.

К причинам панкреатита во время беременности относятся также лекарственные препараты, принимаемые по показаниям, а подчас и без показаний или в качестве самолечения (тиазидные диуретики, метронидазол, витаминно-минеральные комплексы, препараты кальция, железа, сульфасалазин, кортикостероиды и др.), алкоголь, наркотики, паразитарные инвазии (описторхоз, аскариды), вирусы (чаще цитомегаловирус), инфекции, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, а также преэклампсия и гестозы с нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе. Значимым фактором, способствующим манифестированию панкреатита во время беременности, является перераспределение объема циркулирующей крови у беременных в результате шунтирования части крови через плаценту.

Следует учитывать, что желчь у больных хроническим панкреатитом, страдающих алкоголизмом или злоупотребляющих алкоголем (не обязательно во время беременности), обладает панкреотоксическим эффектом из-за повышенного содержания в ней свободных желчных кислот. Риск развития хронического панкреатита алкогольного генеза особенно возрастает при наличии дополнительного фактора риска – курения [23]. В этих случаях панкреатит развивается в более раннем возрасте и протекает тяжелее.

К факторам, провоцирующим обострение хронического панкреатита у беременных, относятся изменение стереотипа питания, особенности психологического состояния беременной (опасения за исход беременности и роды), снижение физической активности, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, в т.ч. связанное с изменившимся гормональным фоном.

Диагностика и дифференциальная диагностика панкреатита у беременных

Обострение хронического панкреатита во время беременности возникает примерно у 1/3 женщин, страдающих этим заболеванием [1, 3]. В I триместре оно часто совпадает с развитием раннего токсикоза или же протекает под маской раннего токсикоза, причем рвота у таких пациенток может продолжаться до 17–22 недель беременности и более [1, 3]. В этой связи женщин с сильной и продолжительной тошнотой и рвотой, начавшимися в I триместре беременности, целесообразно обследовать на предмет панкреатита (УЗИ поджелудочной железы, исследование липазы, эластазы, изоамилазы или трипсина в сыворотке крови). Принято считать симптомы диспепсии, возникающие до 12 недель беременности, признаками раннего токсикоза, а после 12 недель расценивать их как обострение хронического панкреатита или заболевания гепатобилиарной системы.

Панкреатит у беременных приходится дифференцировать с широким спектром заболеваний:

- с заболеваниями, не ассоциированными с беременностью (язвенной болезнью, желчнокаменной болезнью, холециститом, холангитом, аппендицитом, воспалительными заболеваниями кишечника, абдоминальным ишемическим синдромом, раком поджелудочной железы, синдромом раздраженного кишечника, кишечной непроходимостью, гепатитом, пиелонефритом, паранефритом, почечной коликой);

● с патологией, связанной с беременностью (на ранних сроках – с ранним токсикозом, во II и III триместрах – с внутрипеченочным холестазом беременных, преэклампсией, HELLP-синдромом, острой жировой печенью беременных).

К клинике острого панкреатита часто присоединяются признаки прерывания беременности, что затрудняет диагностику. Следует проводить дифференциальную диагностику острого панкреатита с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и разрывом матки. Поэтому диагноз панкреатита у беременных, несмотря на отсутствие специфических особенностей, представляет достаточно трудную задачу.

Основными принципами диагностики панкреатита у беременных являются выявление объективных признаков панкреатита, определение характера течения (острый, хронический), особенностей заболевания, имеющих значение для лечения больных (причина, преобладающий механизм развития, активность воспаления в поджелудочной железе, ферментемия, экзо- и эндокринная недостаточность железы), наличия осложнений и коморбидных состояний.

Помогают в диагностике активного панкреатита (острого или обострения хронического панкреатита) результаты УЗИ и лабораторные исследования (определение активности амилазы в крови и моче, липазы, трипсина, изоамилазы или эластазы в крови). Чаще всего в клинической практике для диагностики активного панкреатита используется определение амилазы в крови и моче. Сывороточная амилаза повышается через 4–6 ч от развития заболевания, с максимумом на 1–2 сутки и нормализуется через 6 ч – 4 суток, но при развитии осложнений сохраняется более длительно [34]. Следует отметить, что гиперамилаземия не является строго специфичной для панкреатита – она может отмечаться при нормальной беременности на поздних сроках, при остром гастроэнтерите, чрезмерной рвоте беременных, почечной недостаточности, паротите, заболеваниях желчевыводящих путей, перфорации язвы [34, 35]. И, наоборот, активность сывороточной амилазы может быть нормальной при остром панкреатите и панкреонекрозе [34, 36]. Повышение амилазы мочи сохраняется более длительно, но ее уровень может быть нормальным при макроамилаземии.

Сывороточная липаза более специфична для активного панкреатита, но повышается позднее, чем амилаза: с конца 4–5 суток, оставаясь повышенной в течение 10–13 дней [36]. Сывороточная эластаза наиболее специфична для обострения (острого) панкреатита, повышается с первых часов, и ее повышение держится дольше, чем гиперамилаземия [6, 7, 36]. В клиническом анализе крови при панкреатите у беременных выявляется лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии [36].

Из лабораторных тестов, рекомендуемых [36, 37] для диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите у беременных, следует отметить определение химотрипсина или эластазы 1 в кале (уровень эластазы 1 < 200 мкг в 1 г кала свидетельствует о панкреатической недостаточности). Полезным может оказаться визуальная оценка объема кала (полифекалия) и его внешнего вида (стеаторея), а также копрологическое исследование, позволяющее выявить стеаторею (появляется при снижении секреции липазы менее 10–15% от нормального количества, характеризуется значительным количеством непереваренных триглицеридов, кристаллов жирных кислот и капель нейтрального жира), креаторею (> 5 непереваренных мышечных волокон в мазке) и амилорею (непереваренные зерна крахмала).

Для оценки эндокринной функции поджелудочной железы исследуются гликемия натощак и уровень гликозилированного гемоглобина. В перечень исследований при панкреатите необходимо также включать исследование липидного спектра крови (в т.ч. триглицеридов), функциональные показатели печени (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, γ-глютамилтранспептидаза, билирубин, протеинограмма), ИФА крови на вирусные гепатиты, простейшие, гельминты, электролиты крови (кальций, натрий, магний, калий). В ряде случаев возникает необходимость скрининга рака поджелудочной железы (УЗИ, сывороточные онкомаркеры CA 19-9 и раковоэмбриональный антиген в динамике).

Наиболее значимым для диагностики панкреатита у беременных является УЗИ, при котором определяются увеличение размеров и изменение структуры поджелудочной железы, неровность, нечеткость контуров, расширение протоков, кисты и псевдокисты, кальцинаты, сопутствующая патология билиарного тракта, в т.ч. камни, холестаз и др. Однако следует учитывать, что со второй половины беременности ультразвуковая визуализация поджелудочной железы бывает затруднена. До 32 недель возможно проведение

ЭГДС, при котором обнаруживают косвенные признаки панкреатита.

Клиническая картина

Беременные с обострением хронического панкреатита предъявляют жалобы на тошноту, рвоту, различной степени выраженности боли в эпигастральной области, правом или левом подреберьях, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу. Боли со временем могут усиливаться. При тяжелом обострении хронического панкреатита клиника похожа на острый панкреатит (чаще отечный панкреатит, реже панкреонекроз и гнойный панкреатит). В последних случаях заболевание начинается остро с опоясывающей боли в верхней части живота, тошноты, рвоты. У 40% пациенток появляется желтушность кожных покровов и склер. Могут отмечаться неврологические симптомы, головная боль, спутанность сознания, обусловленные ферментемией. Язык становится сухим, с налетом. Пульс урежается, артериальное давление снижается, рвота приобретает мучительный неукротимый характер, повышается температура тела, развивается парез кишечника, вздутие живота, выраженное больше по ходу поперечной ободочной кишки. При пальпации отмечается зона болезненности в проекции поджелудочной железы.

При тяжелом течении панкреатита активизируются процессы свертывания крови, угнетается фибринолиз, развивается гиперкоагуляционный синдром, особенно выраженный при калькулезном панкреатите, наличии в поджелудочной железе кист, развитии панкреатогенного сахарного диабета. Повышается агрегация тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови. Все это представляет угрозу для нормального развития беременности и плода.

Осложнения

Распространенность острого панкреатита среди беременных составляет в среднем 1 случай на 4000 женщин [18, 38]. Во время беременности острый панкреатит может возникнуть на любом сроке, но чаще – во второй половине гестации, а также в послеродовом периоде. Он не имеет каких-либо специфических особенностей, свойственных беременным, однако протекает тяжелее и с большим числом осложнений [35, 38]. Острый панкреатит и тяжелое обострение хронического панкреатита могут вызывать серьезные нарушения беременности: выкидыши, преждевременные роды, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, маточные кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, внутриутробную гибель плода, инфекционные осложнения. Высок риск развития острой почечной недостаточности, ДВС-синдрома, желудочно-кишечных кровотечений и образования ложных кист поджелудочной железы.

Вместе с тем во время беременности возможны безболевые формы панкреатита (чаще хронического, протекающего с преобладанием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы). На ранних сроках беременности клиника панкреатита может маскировать симптомы раннего токсикоза в тех случаях, когда беременность своевременно не обнаружена.

Тактика ведения беременных с панкреатитом

При стойкой ремиссии заболевания, в отсутствие выраженных нарушений функции поджелудочной железы и осложнений, например, таких как панкреатогенный сахарный диабет, беременность при хроническом панкреатите не противопоказана. Панкреатит существенно не влияет на течение второй половины беременности и на ее исход, а при отсутствии признаков выраженного обострения не нарушает фетоплацентарного гомеостаза [16, 39–40]. Тем не менее женщины, страдающие хроническим панкреатитом, должны с первых недель беременности находиться под тщательным наблюдением специалистов (акушера-гинеколога, терапевта, гастроэнтеролога) с проведением мероприятий, направленных на предотвращение развития возможных обострений или осложнений заболевания.

Возникновение острого панкреатита при беременности сроком до 12 недель определяет необходимость ее прерывания, а при сроке более 36 недель – досрочного родоразрешения [41]. При возникновении угрозы прерывания беременности любого срока сохранять ее в случае развития острого панкреатита нецелесообразно [41, 42].

Родоразрешение при доношенной или недоношенной беременности проводят через естественные родовые пути с использованием адекватного обезболивания (чаще перидуральной анестезии). Кесарево сечение производят только по акушерским показаниям в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений и учитывая инфицированность брюшной полости. При необходимости хирургического лечения осложнений панкреатита сначала производится кесарево сечение [1, 28, 42].

Лечение панкреатита у беременных

Лечение обострения хронического панкреатита у беременных представляет собой не менее сложную задачу, чем его диагностика. Не вызывает сомнения, что оно должно быть комплексным, последовательным и строго индивидуализированным.

Основные направления терапии активного панкреатита [12, 46]: устранение абдоминальной боли, устранение симптомов диспепсии, устранение интоксикации, ликвидация воспалительных изменений паренхимы поджелудочной железы, создание «функционального покоя» железе, устранение проявлений экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы и ее адаптация к функциональным нарушениям, предотвращение и/или лечение осложнений. Иными словами, принципы лечения панкреатита у беременных те же, что и у других категорий пациентов. Комплекс медикаментозных и немедикаментозных мероприятий у беременных определяется стадией хронического панкреатита (обострение, стихающее обострение, ремиссия), выраженностью обострения, наличием и выраженностью внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, наличием осложнений и коморбидных состояний, а также сроком беременности [12].

Общие мероприятия традиционно включают в себя режим и диетические рекомендации [35, 39, 43–45]. При обострении заболевания: голод на 2–3 дня, при тяжелом течении – с удалением содержимого желудка с помощью постоянного отсоса через назогастральный зонд. При необходимости пролонгирования голодания – парентеральное питание (с 3 по 5 день голодания – в/в полиионные растворы электролитов, гидролизаты белков, аминокислоты, альбумин) и/или энтеральное зондовое питание (с 6 дня назоеюнальное или назогастральное) с последующим переводом на пероральное питание, в т.ч. с добавлением на начальном этапе питательных смесей (бесшлаковое или низкошлаковое питание).

В период стихания рецидива и в межрецидивный период (до шести месяцев и более; в т.ч. в течение всего периода беременности и не менее двух месяцев после родов) рекомендуется ограничение жиров, продуктов, богатых кальцием (творога, сыра), исключение алкоголя, тугоплавких жиров (особенно подвергшихся термической обработке), кислых, острых, жареных, консервированных продуктов, газированных напитков [35, 39]. Питание 5–6-разовое небольшими порциями (до 250 г на прием). Диета не должна стимулировать секрецию панкреатического сока. Все блюда готовят в отварном, запеченном виде или на пару. Диетические ограничения (прежде всего в отношении жиров) рекомендуются пациенткам на длительный срок, в том числе в стадии ремиссии хронического панкреатита. В составе суточного рациона беременной в стадии стихающего обострения заболевания должно быть 100–120 г белков (белковый омлет, отварное мясо нежирных сортов, нежирная рыба), до 50 г жиров, 300 г углеводов (предпочтительно в виде полисахаридов). При хорошей переносимости в стадии ремиссии не исключаются сырые овощи.

Исходя из патогенеза хронического панкреатита, медикаментозное лечение его рецидива должно быть направлено на уменьшение панкреатической секреции, купирование болевого синдрома и проведение заместительной ферментной терапии при развитии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [39, 40, 43, 45, 46]. Несмотря на необходимость минимизации лекарственной терапии у беременных, лечение должно быть адекватным тяжести заболевания [35, 40].

Лечение тяжелого обострения хронического панкреатита, приближающегося по симптоматике к острому панкреатиту (проводится в условиях палаты интенсивной терапии, в хирургическом отделении) [6, 43, 44, 46–48]:

1. октреотид – синтетический аналог эндогенного соматостатина, применяется при наличии выраженного болевого синдрома и гиперферментемии для подавления панкреатической секреции у беременных по 50–100 мкг п/к 3 раза в сутки 3–5 дней;

2. ингибитор протонной помпы (ИПП) парентерально (например, пантопразол 40 мг в/в в 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки) до перехода на пероральное питание, после чего переходят на пероральный прием ИПП максимально коротким курсом;

3. во II триместре при наличии показаний допустимо в/в дробное введение ингибитора протеаз апротинина, обычно не более трех дней;

4. предупреждение или лечение инфекционных осложнений (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины III–IV поколений);

5. коррекция водно-электролитного баланса и возмещение плазмопотери (не менее 40 мл инфузионных средств на 1 кг массы тела с соотношением коллоидных и кристаллоидных растворов 1 : 4);

6. коррекция нарушений микроциркуляции (с осторожностью реополиглюкин);

7. борьба с отеком поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки (маннитол, фуросемид парентерально);

8. симптоматическая терапия по показаниям – ненаркотические или наркотические (кроме морфина!) анальгетики (анальгин, кеторол, трамадол, пентазоцин, промедол), миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверина гидрохлорид) или прокинетики, литическая, глюкозо-новокаиновая смесь, антигистаминные препараты и др. парентерально.

Медикаментозное лечение при обострениях хронического панкреатита, не достигших степени острого [6, 42, 43, 46]:

1. ИПП парентерально до возобновления питания, затем внутрь (пантопразол или эзомепразол в дозе 20 мг/сут, длительность лечения определяется индивидуально);

2. холинолитики, спазмолитики, анальгетики (платифиллин, дротаверин, папаверин, гиосцина бутилбромид, пирензепин (кроме I триместра), баралгин, спазмалгон и др.) парентерально;

3. новокаин 100 мл 0,25% раствора с 5% раствором глюкозы в/в капельно;

4. антациды (внутрь или в виде гелей через зонд).

В период стихания рецидива и возобновления перорального питания [6, 42–44, 46]:

1. ИПП внутрь (например, пантопразол 40–20 мг/сут) коротким курсом;

2. по показаниям:

1) спазмолитики внутрь: селективные (мебеверин, пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид) или неселективные (дротаверин) 2-недельными курсами при билиарнозависимом панкреатите (спазмолитики обычно не эффективны при небилиарнозависимом хроническом панкреатите);

2) антациды (предпочтительно без кальция и магния) с учетом характера дефекации в стандартной дозе через 1 ч после еды и на ночь 7–10 дней;

3) при необходимости (выраженная тошнота, рвота) коротким курсом прокинетик (домперидон в виде лингвальных таблеток) или сульпирид в/м 50–100 мг в сутки, а также витамин B_6 парентерально;

4) при клинически значимой бактериальной контаминации кишечника, наличии системных воспалительных реакций применяются антибактериальные средства: рифаксимин, нифурател или нифуроксазид. Во II и III триместрах возможно назначение метронидазола по 250 мг 3 раза в сутки;

5) при наличии метеоризма – препараты, содержащие симетикон или диметикон, в т.ч. в готовых комбинациях с антацидами или спазмолитиками.

При купировании симптомов обострения хронического панкреатита, отсутствии гиперферментемии и переходе на полноценное пероральное питание назначается полиферментная терапия (панкреатин во время приемов пищи) с целью коррекции симптомов диспепсии в условиях расширения питания и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [6, 40–46].

Показанием для проведения длительной заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите является стеаторея с диареей, снижение массы тела и уровня эластазы 1 в кале [6, 46]. Доза панкреатина зависит от степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и рациона беременной. При полноценном питании пациенткам с выраженной внешнесекреторной недостаточностью требуется 10 000–30 000 ЕД липазы с каждым приемом пищи. При низком pH дуоденального содержимого целесообразно сочетать прием панкреатина с антисекреторным препаратом (пантопразолом, лансопразолом или эзомепразолом в минимально эффективной дозе) или же с антацидом (чаще с фосфатом алюминия по 1 пак. за 30 мин перед едой или через 40 мин после еды). Критериями эффективности полиферментной терапии при хроническом панкреатите являются прекращение диареи, стеатореи и нормализация уровня эластазы 1 в кале.

Лечение хронического панкреатита в межрецидивный период:

1. диетические ограничения в течение всего периода беременности и не менее двух месяцев после родов, алкогольная абстиненция;

2. антациды, не содержащие кальций, назначаемые с учетом характера дефекации – курсами по требованию, в т.ч. на период заместительной полиферментной терапии;

3. коррекция избыточного бактериального роста в кишечнике (нифуроксазид, нифурател, рифамицин) – по строгим показаниям;

4. энтеросорбция, нормализация функций кишечника и желчевыводящих путей (пищевые волокна курсами по 1–3 месяца);

5. коррекция кишечного дисбиоза (современные про-, пре-, сим- и синбиотики);

6. симптоматическая терапия (прокинетики или спазмолитики короткими курсами);

7. при наличии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы – продолжение заместительной терапии микрогранулированным панкреатином (10 000–25 000 ЕД с каждым приемом пищи) до достижения клинико-лабораторного эффекта;

8. учитывая присутствующую у беременных с хроническим панкреатитом дисфункцию гепатобилиарной системы, показано назначение препаратов, способствующих разрешению вторичного холестатического поражения печени (препараты урсодеоксихолевой кислоты 10–15 мг/кг массы тела в сутки до родоразрешения и не менее трех месяцев после родов).

Поскольку хронический панкреатит у беременных в большинстве случаев обусловлен патологией билиарной системы, существует высокая вероятность того, что пассаж желчных камней или даже микрокристаллов холестерина может послужить причиной развития приступа заболевания [12]. Долгосрочная терапия УДХК предотвращает развитие новых приступов рецидивирующего панкреатита примерно в 75% случаев [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в данной статье схемы лечения панкреатита у беременных имеют, безусловно, рекомендательный характер. В каждом конкретном случае медикаментозная терапия беременной должна строиться с учетом строгих показаний, выраженности клиники и необходимости соблюдать принцип максимальной безопасности для беременной, течения беременности и плода. Перед началом терапии в обязательном порядке следует информировать женщину или ее ближайших родственников о необходимости назначения тех или иных медикаментов, механизмах их действия, известных побочных эффектах, в т.ч. для плода, противопоказаниях и особенностях применения при беременности. Подробное информирование должно завершиться подписанием информированного согласия на проведение соответствующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scott L.D. Gastrointestinal disease in pregnancy. In: W. J. Creasy, R. Resnik (eds.), Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice (3rd ed.). Philadelphia: Saunders, 2004.
2. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация. Фарматека 2007; 2: 53–6.
3. Hernandez A., Petrov M.S., Brooks D.C., et al. Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 year single center experience. J Gastrointestinal Surg 2007; 11: 1623–7.
4. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. и др. Хронический панкреатит. М.: ВУМНЦ, 2003.
5. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis. Am Fam Physician 2007; 76(11): 1679–88.
6. Ильченко А.А. Билиарный панкреатит. Российский медицинский журнал 2012; 15: 803–8.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: Медицина, 2008; 416.
8. Pancreatic diseases. Jonson C.H., Imrie C.W. (eds.). Springer, 1999; 1–253.
9. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии. Российский медицинский журнал 2009; 17(19): 1283–8.
10. Самсонов А.А. Современная фармакотерапия хронического панкреатита. Российские аптеки 2007; 3: 30–2.
11. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 208.
12. Banks P.A., Freeman M.L. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379–400.
13. Tang S.J., Mayo M.L., Rodriges-Frias E., et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. Gastrointest Endosc 2009; 69: 453–61.
14. Swisher S.G., Hunt K.K., Schmit P.J., et al. Management of pancreatitis complicating pregnancy. Am Surg 2006; 60: 759–62.
15. Ramin K.D., Ramin S.M., Richey S.D., Cunningham F.G. Acute pancreatitis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 173: 187–91.
16. Shou-Jiang Tang, Rodriguez E., Singh S., et al. Острый панкреатит у беременных. Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание) 2011; 4(4): 207–12.
17. Block P., Kelly T.R. Management of gallstone pancreatitis during pregnancy and the postpartum period. Surg Gynecol Obstet 2004; 168: 426–8.
18. Eddy J.J., Gideonsen M.D., Song J.Y., et al. Pancreatitis in pregnancy. Obstetrics Gynecology 2008; 112 (5): 1075–81.
19. McKay A.J., O'Neill J., Imrie C.W. Pancreatitis, pregnancy and gallstones. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 47–50.
20. Ramin K.D., Ramsey P.S. Disease of the gallbladder and pancreas in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28: 571–80.
21. Nies B.M., Dreiss R.J. Hyperlipidemic pancreatitis: a case report and review of the literature. Am J Perinatol 2008; 7: 166–9.
22. Ohmoto K., Neishi Y., Miyake I., Yamamoto S. Severe acute pancreatitis associated with hyperlipidemia: report of two cases and review of the literature in Japan. Hepatogastroenterology 2006; 46: 2986–90.

23. Boakye M.K., Macfoy D., Rice C. Alcoholic pancreatitis in pregnancy. J Obstet Gynaecol 2006; 26: 814.
24. Abu Musa A.A., Usta I.M., Rechdan J.B., Nassar A.H. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma. Pancreas 2006; 32: 227–8.
25. Schnatz P.F., Curry S.L. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. Obstet Gynecol Surv 2002; 57: 365–76.
26. Constantinescu T., Bratucu E., Toma M., et al. Pregnancy – a factor in favour of biliary lithiasis. Chirurgia (Bucur) 2010; 105(2): 187–90.
27. Hiatt J.R., Hiatt J.C., Williams R.A., Klein S.R. Biliary disease in pregnancy: Strategy for surgical management. Am J Surg 1986; 151(2): 263–5.
28. Словоходов Е.К. Острый панкреатит при беременности. Новый хирургический архив 2002; 5(1): 74–81.
29. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В. и др. Острый деструктивный панкреатит в III триместре беременности и в послеродовом периоде. Медицинский альманах 2010; 1: 96–8.
30. Маев И.В., Бурков С.Г., Кучерявый Ю.А., Овлашенко Е.И. Панкреатит у беременных. Клиническая медицина 2008; 86(6): 23–9.
31. Srivastava G., Rahman N., Elsandabesee D., Kumaranayakan P. Hyperlipidaemic pancreatitis in pregnancy. J Obstet Gynaecol 2010; 30(1): 59–60.
32. Dukic A., Zivancevic-Simonovic S., Varjacic M., Dukis S. Hyperlipidemia and pregnancy. Med Pregl 2009; 62(Suppl. 3): 80–4.
33. Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 54–62.
34. Lankisch P. G., Koop H., Otto J., et al. Specificity of increased amylase to creatinine clearance ratio in acute pancreatitis. Digestion 1977; 16: 160.
35. Бурков С.Г. Заболевания поджелудочной железы у беременных. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. Под ред. С.Г. Бурков, М.М. Шехтман, Г.М. Бурдули. М., 1997: 132–48.
36. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Consilium Medicum 2002; 4(1): 59–63.
37. Минушкин О.Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Российский медицинский журнал 2011; 19(17): 1052–7.
38. Pitchumoni C.S., Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. World J Gastroenterol 2009; 5(45): 5641–6.
39. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Овлашенко Е.И., Петухова С.В. Поражения поджелудочной железы во время беременности. Consilium Medicum 2010; 1(12): 1114–21.
40. Еремина Е.Ю. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. Lambert Academic Publishing (Германия), 2011; 200.
41. Tang S.J., Rodriguez-Frias E., Singh S., et al. Acute pancreatitis during pregnancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8(1): 85–90.
42. Башмакова Н.В., Пунгина М.Ю., Пестряева Л.А. Лечение хронического панкреатита у беременных. Российский медицинский журнал 2007; 7: 1271–4.
43. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Болезни поджелудочной железы Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов. Consilium Medicum 2005; 7: 63–7.
44. Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом. Consilium Medicum 2000; 2(7): 57–64.
45. Маев И.В. Хронический панкреатит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики). М., 2006; 104.
46. Стандарты «Диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита», принятые на IX съезде НОГР 4 марта 2009 г. Под ред. Лазебника Л.Б, Васильева Ю.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 3: 137–49.
47. American Gastroenterological Association. Medical position statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterol 1998; 115: 763–4.
48. Dalusio S., Dalusio B.D. Acute pancreatitis in pregnancy treated with somatostin. A case report. Minerva Chir 1994; 49(7–8): 733–6.
49. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. Am J Gastroenterol 2000; 95(7): 1702–7.

ЭНЦЕФАЛОТРИГЕМИНОРЕТИНАЛЬНЫЙ АНГИОМАТОЗ

Синдром Штурге-Вебера – нейроокулокожный синдром, характеризующийся лептоменингеальным ангиоматозом и ипсилатеральным невусом цвета портвейна на лице. Синдром Штурге-Вебера является результатом нарушения эмбрионального развития мезодермы и эктодермы. Это заболевание ассоциируется с вариабельным поражением центральной нервной системы, включая эпилептические припадки, задержку умственного развития, слабоумие, гемиплегию, буфтальм и глаукому. Аномалии развития сосудов не являются статическими и могут прогрессировать в течение жизни с развитием тромботической или нетромботической окклюзии вен. Прогноз синдрома Штурге-Вебера очень вариабельный. Билатеральное поражение головного мозга и ранний дебют (в течение одного года жизни) плохо контролируемых эпилептических припадков являются предиктором серьезных психоневрологических проблем. Некоторые индивидуумы имеют тяжелые нарушения интеллекта, локомоторных функций, зрения и резистентные к терапии эпилептические припадки. Многие пациенты имеют «мягкое» течение заболевания с хорошо контролируемыми эпилептическими припадками, интактным зрением, легкими локомоторными расстройствами, нормальным интеллектом (только с расстройствами внимания и незначительными проблемами обучаемости). В статье представлен клинический случай энцефалотригеминоретинального ангиоматоза (синдрома Штурге-Вебера) у трехлетней девочки.

Ключевые слова: энцефалотригеминальный ангиоматоз, синдром Штурге-Вебера, клинический случай.

Sturge-Weber syndrome is a neurooculocutaneous syndrome characterized by leptomeningeal angiomatosis and an ipsilateral facial nevus known as a port-wine stain. Sturge-Weber syndrome is an embrional developmental anomaly resulting from errors in mesodermal and ectodermal development. This is associated with a variety of central nervous system manifestations including seizures, mental retardation, dementia, hemiplegia, hemianopsia, buphthalmos and glaucoma. Vascular abnormalities are not static over time and may relate to the age at which the patient is imaged. Evolution is thought to occur due to thrombotic and non-thrombotic occlusion of veins. The prognosis of Sturge-Weber syndrome is extremely variable. Bilateral brain involvement and the early onset (less than 1 year of age) of hard to control seizures predict more severe developmental and neurological problems. Some individuals are severely impaired in terms of their intelligence, mobility, vision, and seizures. However, many are much more mildly affected with well-controlled seizures, intact vision, mild motor impairment, and normal intelligence with perhaps attention problems or milder learning disabilities. We report here the case of a 3-year-old girl with features of encephalotrigeminorethinal angiomatosis (Sturge-Weber syndrome).

Key words: encephalotrigeminal angiomatosis, Sturge-Weber syndrome, clinical case.

Н.А.Шнайдер[1, 2], Е.А.Шаповалова[1, 2], Е.Ю.Чешейко[1, 2], А.А.Молгачев[3], А.В.Шнайдер[1], Т.Ю.Елизарьева[4]

[1] Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого;
[2] Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярск;
[3] Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем, Красноярск;
[4] Краевой консультативно-диагностический центр медицинской генетики, Красноярск

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Шнайдер Наталья Алексеевна, *д.м.н., проф., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ*
Адрес: *660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,*
e-mail: *naschnaider@yandex.ru*

Дефиниция и эпидемиология

Энцефалотригеминоретинальный ангиоматоз, синдром Штурге-Вебера (СШВ) (MIM: ID 185300; МКБ X: Q 85.8) – спорадическое нейроокулокожное заболевание (факоматоз) с возникновением ангиом (доброкачественных сосудистых опухолей) мягкой мозговой оболочки и кожи лица (пятен цвета портвейна), как правило, в области иннервации глазной и верхнечелюстной ветвей тройничного нерва (хотя ангиомы могут быть и на теле человека, чаще на верхней части туловища) [1–3]. Распространенность пятен цвета портвейна на коже лица и волосистой части головы (так называемый «поцелуй ангела») среди живорожденных новорожденных достигает 3 на 1000 [2, 10]. Однако не все дети с такими пятнами страдают СШВ. Риск развития СШВ повышается до 25% при одном пятне цвета портвейна, занимающем половину лица, включая периорбитальную область, до 33% при поражении обеих половин лица, включая периорбитальную область [5]. В то же время описаны единичные случаи СШВ без пятен цвета портвейна на лице [15]. Средняя популяционная распространенность СШВ – один случай на 20–50 тыс. живорожденных. Заболевание одинаково часто встречается как у девочек, так и у мальчиков [4]. Сколько всего людей с СШВ в целом в мире и, в частности, в нашей стране, неизвестно. Частота встречаемости этого заболевания варьирует в популяциях в достаточно широком диапазоне: от 1 на 40 тыс. до 1 на 400 тыс. человек [3, 4]. Изучение эпидемиологии СШВ потребует проведения многоцентровых исследований в будущем.

Этиология и патогенез

СШВ является результатом нарушения эмбрионального развития мезодермы и эктодермы на 6–9 неделе гестационного развития плода, то есть в

течение первых двух месяцев вынашивания беременности [10, 11]. Ангиомы формируются из остатков сосудистого сплетения, которое остается в области головной части нервной трубки. Ряд экспертов связывают причину развития этого заболевания с мутацией гена на хромосоме 4q [7]. Характерен соматический генетический мозаицизм, при котором часть клеток тканей человека имеют причинную генетическую мутацию, а другие – нет, то есть являются «здоровыми». В зависимости от того, каких клеток больше (с мутацией или без мутации), варьирует и тяжесть заболевания, а также темпы его прогрессирования у различных пациентов. Показано, что мутация (парацентрическая инверсия на хромосоме 4q) встречается приблизительно в 40% клеток оболочек головного мозга и более чем в 50% клеток в области цвета портвейна на коже лица или головы [12, 13]. Реже встречается хромосомная причинная мутация СШВ – трисомия 10 хромосомы, которая описана в клетках в области пятна цвета портвейна и отсутствует в нормальных клетках кожи. СШВ может быть ассоциирован с другим факоматозом – синдромом Клиппеля-Треноне-Вебера [5, 12]. Риск наследования такой формы заболевания низкий. Преобладают спорадические мутации генов (*de novo*) в отдельных группах клеток мозговых оболочек, сосудов мозга, кожи [4, 12, 13].

Клиника

Помимо косметического дефекта на коже лица, часто вызывающего расстройства депрессивного характера у девочек-подростков и женщин, СШВ ассоциируется с вариабельным поражением центральной нервной системы (ЦНС), включая эпилептические припадки, задержку умственного развития, когнитивные расстройства вариабельной степени тяжести, гемиплегию, буфтальм и глаукому [6]. Аномалии развития сосудов не являются статическими и могут прогрессировать в течение жизни [10, 11]. Поражение кожи и мягкой мозговой оболочки бывает односторонним (около 85% случаев) или двусторонним (около 15% случаев) [12–14]. В целом заболевание может проявляться в виде изолированного поражения кожи, сочетанного поражения кожи и ЦНС, а также органа зрения (глаза) [10, 11]. Патологически расширенная сеть сосудов чаще расположена в зоне иннервации 1-й ветви тройничного (тригеминального) нерва, который иннервирует не только лицо, но и мозговые оболочки [7, 11, 15]. Поэтому сходное расширение сосудистой сети возможно и на мозговых оболочках на той же стороне (унилатерально), где расположено пятно цвета портвейна на лице. При полнокровии патологически расширенной сосудистой сети мозговых оболочек (например, при повышении температуры тела, в том числе вызванном прививками, перегреванием на открытом солнце или в бане) возможны раздражение коры головного мозга и провокация эпилептических припадков [5, 14].

Клиническая симптоматика поражения ЦНС зависит от расположения и размеров ангиом мягкой мозговой оболочки, чаще теменной и затылочной долей. Гидроцефалия (при рождении и у младенцев) или внутричерепная гипертензия (у детей и взрослых) развивается вследствие нарушения венозного оттока из полости черепа из-за внутримозговых ангиом, как кальцинированных, так и некальцинированных [12]. С учетом характера поражения головного мозга, который очень широко варьирует у разных больных, высок риск развития симптоматической фокальной эпилепсии (от 70–75 до 90%) [14]. Выраженные когнитивные расстройства и умственная отсталость не являются обязательным симптомом СШВ, но могут развиться вследствие повторных нарушений мозгового кровообращения, если таковые произошли, и поздно диагностированной (часто фармакорезистентной) симптоматической эпилепсии [14, 15, 19]. Поэтому пациенты должны состоять на диспансерном учете у нейрогенетика и невролога-эпилептолога, чтобы развитие ребенка шло в соответствии с возрастом [9, 7, 12, 15].

В настоящее время выделяют три классические формы СШВ:

1 тип – ангиомы лица и мягкой мозговой оболочки, может быть глаукома;

2 тип – только ангиомы лица, без поражения ЦНС, может быть глаукома;

3 тип – только ангиомы мягкой мозговой оболочки, как правило, без глаукомы [10, 12].

Развитие глаукомы при СШВ возможно в любом возрасте. Глаукома поражает глазное яблоко унилатерально расположению пятна цвета портвейна на лице и может стать причиной повреждения зрительного нерва, прогрессирующего снижения зрения, буфтальма. Гемангиомы глазного яблока могут со временем приводить к дегенерации эпителия сетчатки, кистозной дегенерации, отслойке сетчатки и потере зрения, поэтому девочка, подросток или взрослая женщина, страдающая этим заболеванием, нуждаются в диспансерном наблюдении у врача офтальмолога и/или офтальмохирурга [16, 17].

Диагностика

К методам параклинической диагностики СШВ относятся ангиография церебральных артерий, вен

и синусов (МР-ангиография и СКТ-ангиография – неинвазивные методики применяются как у детей, так и у взрослых), которая определяет несостоятельность поверхностных корковых вен, пустые дуральные синусы, патологическую извитость вен; спинномозговая пункция с последующим забором ликвора на исследование (характерно повышение белка), компьютерная томография (КТ) головного мозга (предпочтительнее многосрезовая спиральная компьютерная томография – МСКТ) – внутримозговые кальцификаты, симптом «трамвайных рельсов», корковая атрофия, аномальное расширение венозной сети хориоидальных сплетений боковых желудочков, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (предпочтительнее МРТ с контрастированием гадолинием) – расширение хориоидальных сплетений, окклюзия венозных синусов, кортикальная атрофия, демиелинизация головного мозга дистрофического генеза, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) области гиперперфузии вещества головного мозга (на ранних стадиях развития заболевания), области гипоперфузии головного мозга (на поздних стадиях развития заболевания), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – участки гипометаболизма головного мозга, видео-ЭЭГ-мониторинг – снижение мощности биоэлектрической активности головного мозга, полифокальная эпилептиформная активность, представленная преимущественно пароксизмами высокоамплитудных тета- и дельта-волн [5, 17, 18].

Люди, страдающие СШВ, должны находиться под наблюдением мультидисциплинарной команды врачей, имеющих подготовку в области диагностики и лечения наследственных нейрокожных синдромов, в которую входят медицинский генетик (нейрогенетик), дерматолог, невролог-эпилептолог, нейрохирург, нейропсихолог (психолог), офтальмолог (офтальмохирург), сосудистый хирург, нейрорадиолог [5, 10, 12].

Прогноз СШВ очень вариабельный. Билатеральное поражение ЦНС и ранний дебют эпилепсии (первый год жизни) являются предиктором серьезных психоневрологических проблем [13]. Некоторые индивидуумы имеют тяжелые нарушения интеллекта, локомоторных функций, зрения и резистентные к терапии эпилептические припадки. В то же время многие пациенты имеют «мягкое» течение заболевания с хорошо контролируемой эпилепсией, интактным зрением, легкими локомоторными расстройствами, нормальным интеллектом (только с расстройствами внимания и незначительными проблемами обучаемости) [18, 19]. Менеджмент глаукомы при СШВ – очень сложная задача, прогноз чаще неблагоприятный и зависит от сроков первичной диагностики этого осложнения [6]. Регресс хориоидальных гемангиом и резолюция субретинальной жидкости могут быть достигнуты путем применения низкодозной радиотерапии или протонной радиотерапии [6]. Применение фотодинамической терапии дает хорошие краткосрочные результаты [6].

Дифференциальная диагностика

Проводится с другими факоматозами: синдромом Клиппеля-Треноне, болезнью Пфайфера-Вебера-Кристиана, болезнь Рендю-Ослера-Вебера, синдромом Вебера-Коккейна, синдромом Паркера-Вебера.

Клинический случай

Больная А., три года, впервые проконсультирована неврологом-нейрогенетиком Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (НЦ УК г. Красноярска) в марте 2011 года. При анализе жалоб (со слов матери ребенка) уточнено, что девочку беспокоили комплексные психомоторные эпилептические припадки, длительностью до 1 мин, частотой до одного в неделю. *Из анамнеза:* ребенок от первой желанной беременности, осложненной угрозой прерывания в I триместре. Роды в 40 недель гестации через естественные родовые пути. При рождении длина тела 52 см, вес – 3600 г. Девочка закричала сразу. Прикладывание к груди в родовом зале, сосала активно. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Грудное вскармливание до одного года. С рождения у ребенка отмечается косметический дефект в виде пятна цвета портвейна на коже лица с двух сторон, больше слева, с распространением на область волосистой части головы и шеи, без тенденции к росту. Диагноз СШВ установлен в родильном доме, диспансерное наблюдение ребенка осуществлялось у педиатра и детского невролога в детской поликлинике по месту жительства. Девочка росла и развивалась соответственно полу и возрасту. В возрасте трех лет (после очередного посещения сауны с родителями накануне) впервые в жизни развился судорожный приступ с адверсией (насильственным поворотом) головы и глаз вправо, застыванием взора (стерингом), тоническим напряжением левой руки, подтеканием слюны из угла рта и формированием тонической позы «фехтовальщика», с расстройством сознания. Длительность эпилептического припадка (со слов матери ребенка) около 20–30 минут (эпилептический ста-

тус). Вызвана линейная бригада скорой медицинской помощи, внутримышечно введен раствор реланиума, после чего у девочки до нескольких минут сохранялась асимметричная тоническая судорога конечностей контралатерально повороту головы. После припадка отмечалась постиктальная дезориентация в пространстве и времени, ребенок был вялым, сонливым, имели место угнетение аппетита в течение последующих пяти дней, тошнота. Девочка была госпитализирована в инфекционное отделение Городской детской больницы № 1 (ГДБ № 1) г. Красноярска с подозрением на «менингит неясной этиологии». Ребенок обследован, проведена спинномозговая пункция – патологии не выявлено. Девочка переведена в детское неврологическое отделение ГДБ № 1, проведены дополнительные методы диагностики, клинический диагноз уточнен – «синдром Штурге-Вебера», назначено симптоматическое лечение. На момент обращения родителей ребенка в НЦ УК средняя частота комплексных фокальных психомоторных приступов – до одного в месяц (на фоне противоэпилептической терапии вальпроевой кислотой 100 мг/сут). При углубленном изучении анамнеза настоящего заболевания уточнено, что в течение последних трех месяцев у девочки отмечается отечность в области левого глаза, особенно по утрам (со слов мамы, «после операции под наркозом по поводу термического ожога левой голени и стопы»).

Неврологический статус: состояние легкой степени тяжести, девочка в сознании, ориентирована, эмоционально лабильна, гиперактивна, внимание не устойчиво, психомоторное и речевое развитие соответствует возрасту. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D = S, зрачки округлые D = S, фотореакции живые, без отчетливой асимметрии. Нистагма нет. Движение глазных яблок в полном объеме. Мимическая мускулатура в покое и при мимической нагрузке симметрична, парезов нет. Язык по средней линии, мягкое небо подвижно, глоточный рефлекс сохранен с обеих сторон. Чувствительная сфера – без патологии. Мышечный тонус умеренный, равномерный, без асимметрии. Мышечная сила (оценивалась по 6-балльной неврологической шкале оценки мышечной силы) – 5 баллов (движение в полном объеме под действием силы тяжести с максимальным внешним противодействием, критерий нормальной мышечной силы), без асимметрии. Сухожильные рефлексы с рук и ног умеренные D = S. В позе Ромберга устойчива, пальценосовую пробу и коленопяточную пробу выполняла без интенции и дизметрии. Менингеальных знаков и симптомов натяжения не выявлено. Тазовые функции не нарушены.

Локальный статус: на коже лица в зоне иннервации и 1 и 2 ветвей тройничного нерва справа и в зоне иннервации 1, 2 и 3 ветвей тройничного нерва слева (с распространением на заушную область, область затылка и боковую поверхность шеи) визуализировано пятно цвета портвейна с неровными четкими контурами, усиливающееся по окраске при переводе ребенка в горизонтальное положение, при натуживании, смехе (*рис. 1*).

На склере левого глазного яблока расширенная и извитая вена в области латерального угла глаза, а также расширение венозной сети конъюнктивы в области нижнего века левого глазного яблока (*рис. 2*). На левой стопе кожа гиперемирована, несколько

Рисунок 1. Тригеминальный ангиоматоз у больной А., три года, с синдромом Штурге-Вебера
[фото Н.А.Шнайдер, Е.А.Шаповаловой, 2011].

Рисунок 2. Ангиоматоз конъюнктивы у больной А., три года, с синдромом Штурге-Вебера [фото Н.А.Шнайдер, Е.А.Шаповаловой, 2011].

отечна, гиперпигментирована (после термического ожога).

Наследственный анамнез по нейрокожным синдромам не отягощен.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (март 2011 г.): умеренные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга регуляторного типа, созревание корковой ритмики соответствует допустимой возрастной норме, зарегистрирован интериктальный фокус эпилептиформной активности, локализованный с помощью программы Brain Loc в корково-подкорковых отделах лобной доли правого полушария головного мозга (*рис. 3*). *Терапевтический лекарственный мониторинг* вальпроевой кислоты (март 2011 г.) – 86 мкг/мл (референсные значения – 50–100 мкг/мл), суточная доза препарата вальпроевой кислоты замедленного высвобождения – 300 мг/сут. *Генетический анализ чувствительности к препаратам вальпроевой кислоты (апрель 2011 г.):* гетерозиготный носитель мутантных полиморфных аллельных вариантов гена изофермента 2С9 цитохрома Р450 печени (мутация гена CYPC9: гетерозигота С/Т, CYPC9*1/*2). Девочка – «медленный метаболизатор» вальпроевой кислоты и других ксенобиотиков с печеночным путем метаболизма. В связи с полученными результатами фармакогенетического исследования проведена консультация фармакогенетика Университетской клиники, ребенок отнесен в группу среднего риска развития нежелательных лекарственных явлений, что потребовало проведения медленной титрации препарата вальпроевой кислоты и проведение терапевтического лекарственного мониторинга уровня вальпроевой кислоты в сыворотке крови в динамике.

МРТ головного мозга (1,5 Тесла) с контрастным усилением (Омнискан, 3 мл в/в) от ноября 2010 г.: паравентрикулярно заднему рогу левого бокового желудочка визуализирована зона патологически извитых сосудов размерами 0,8 × 1,6 × 1,5 см –

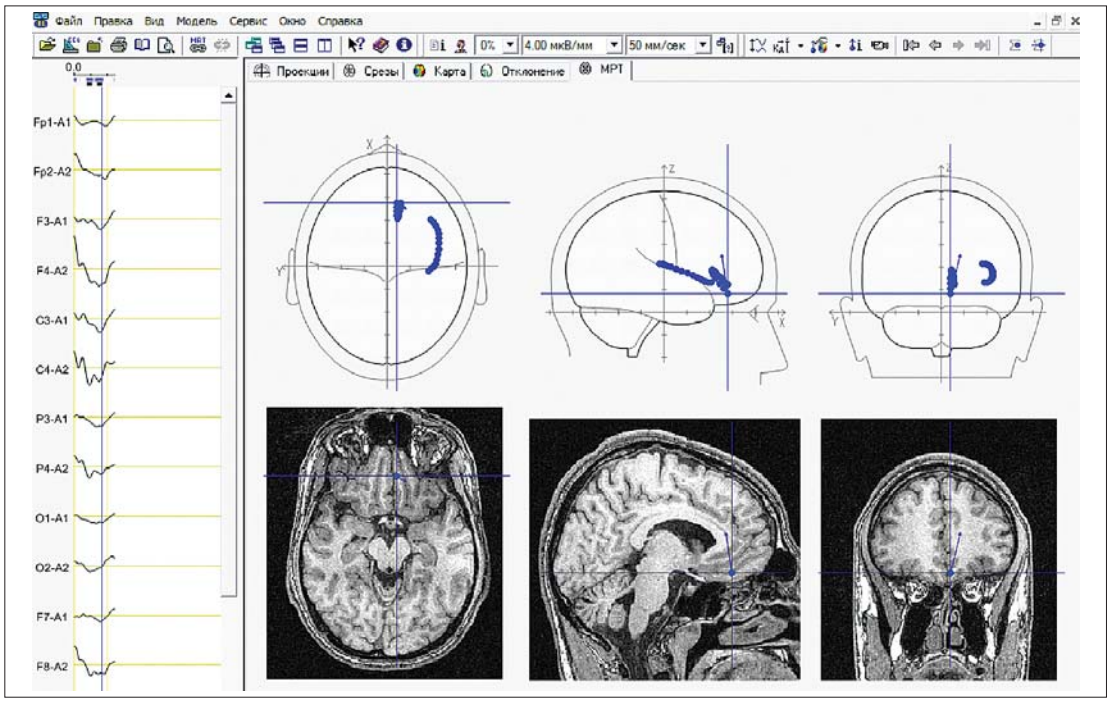
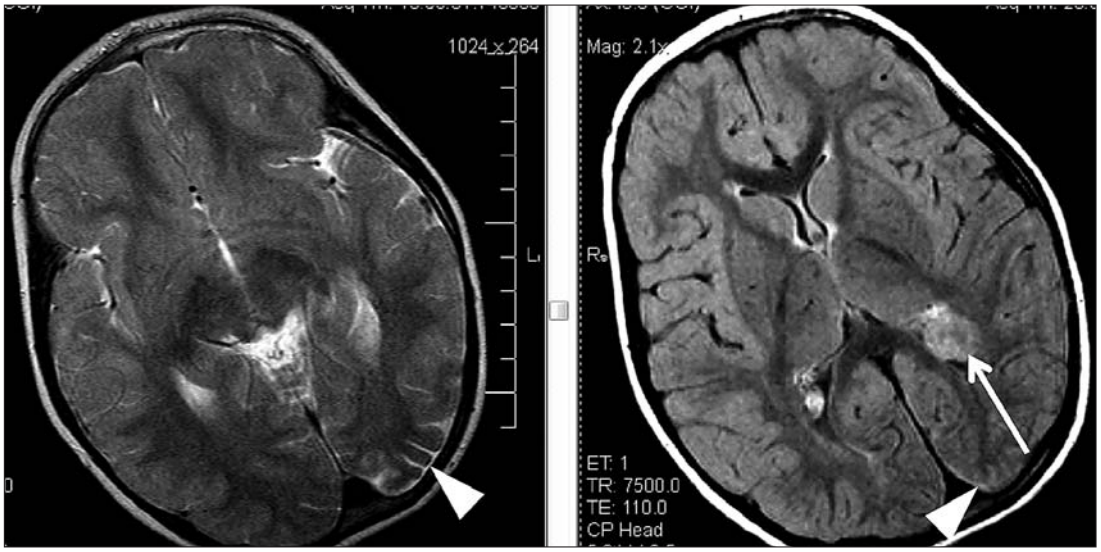


Рисунок 3. Трехмерная локализация источника интериктальной эпилептиформной активности (Brain Loc)

Примечание: локализован доминирующий фокус в лобных отделах правого полушария головного мозга.

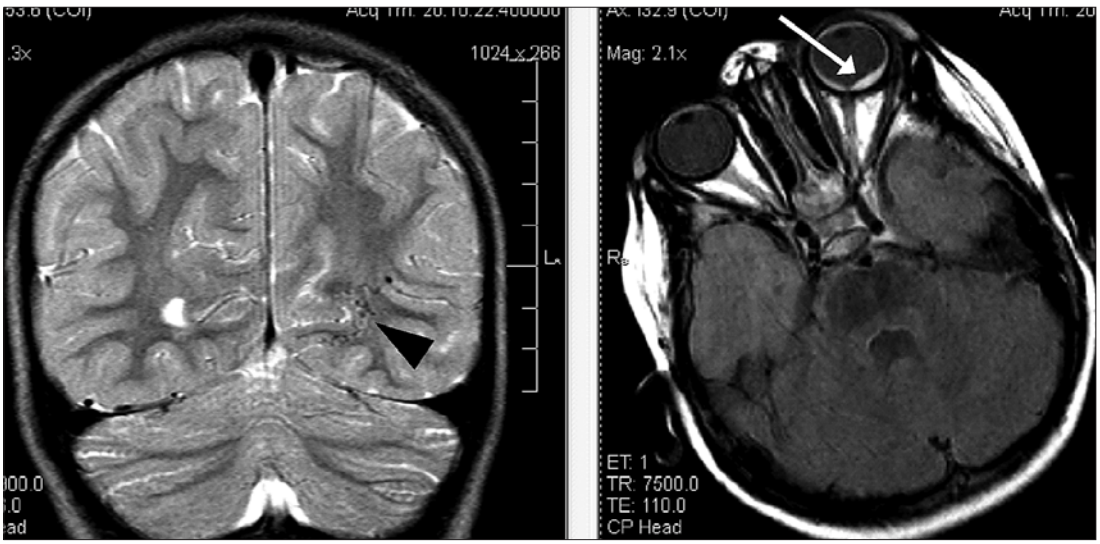
(сосудистая мальформация). По латеробазальной поверхности левой височной доли – умеренно расширенная извитая вена (признаки дуральной артериовенозной фистулы). Признаки атрофических изменений в медиобазальных отделах затылочной доли в виде расширения и углубления межгиральных борозд, умеренного истончения извилин. Задний рог левого желудочка умеренно расширен. Хориоидальное сплетение левого бокового желудочка в области заднего рога увеличено в размерах, с наличием кисты, размерами 1,0 × 1,3 × 1,1 см. После внутривенного введения контрастного препарата отмечалось выраженное усиление интенсивности сигнала от сосудистых сплетений боковых желудочков (в области задних рогов, больше слева), также выявлено повышение интенсивности сигнала в области межгиральных субарахноидальных пространств области атрофических изменений в левой затылочной доле. Визуализированы признаки отслойки сетчатки левого глазного яблока. После введения контрастного вещества отмечалось выраженное усиление интенсивности сигнала от сетчатой оболочки левого глазного яблока, обусловленное ретинальным ангиоматозом (рис. 4–6).



а) б)

Рисунок 4. МРТ головного мозга больной А., три года, с синдромом Штурге-Вебера, аксиальные Т2-взвешенное и FLAIR изображения

Примечание: а) треугольник указывает на истончение извилин затылочной доли правого полушария, повышенный сигнал от оболочки мозга в данной области; б) стрелка указывает на гипертрофию хориоидального сплетения бокового желудочка левого полушария [выполнено А.А.Молгачевым, 2011].

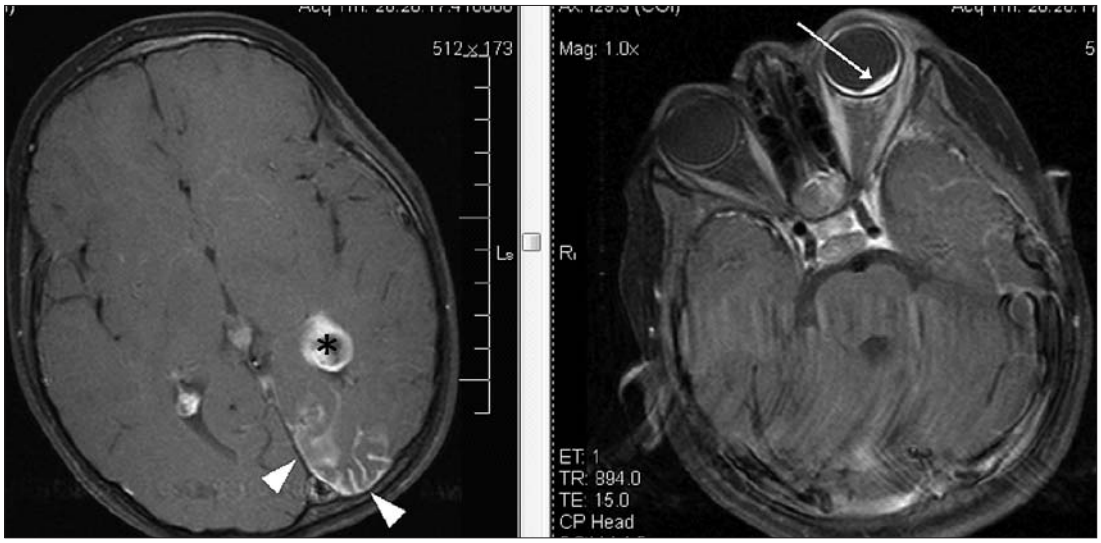


а) б)

Рисунок 5. МРТ головного мозга больной А., три года, с синдромом Штурге-Вебера, корональное Т2-взвешенное изображение и аксиальное FLAIR изображение

Примечание: а) черный треугольник указывает на сосудистую мальформацию в затылочной доле на ипсилатеральной стороне; б) белая стрелка указывает на поражение сетчатки левого глазного яблока (ретинальная ангиома) [выполнено А.А.Молгачевым, 2011].

а)



б)

Рисунок 6. МРТ головного мозга больной А., три года, с синдромом Штурге-Вебера, аксиальные Т1-взвешенные постконтрастные изображения

Примечание: а) белые треугольники указывают на усиление интенсивности сигнала от оболочки мозга в затылочной доле на ипсилатеральной стороне вследствие пиального ангиоматоза. Также отмечается усиление интенсивности сигнала от гипертрофированного хориоидального сплетения (черная звездочка); б) белая стрелка указывает на усиление интенсивности сигнала от сетчатки глаза на стороне поражения и усиление интенсивности сигнала от ретинальной ангиомы [выполнено А.А.Молгачевым, 2011].

Осмотр офтальмолога и офтальмохирурга, проведенный впервые по направлению невролога НЦ УК (март 2011 г.): правый глаз спокоен, роговица прозрачная, обычных размеров, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, зрачок 3,0 мм, реакция на свет живая, медикаментозно расширяется до 6,5 мм. Радужка без особенностей. Хрусталик прозрачный. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, ход и калибр сосудов не изменен. Экскавация диска 0,3 ДД – физиологическая, макулярная зона без очагов. Левый глаз – гемангиома верхнего и нижнего век. Глаз спокоен, в нижнем своде клубок из артериальных и венозных сосудов, роговица прозрачна, обычных размеров, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, зрачок 3,0 мм, реакция на свет живая, медикаментозно расширяется до 6,5 мм. Радужка без особенностей. Хрусталик прозрачный. Глазное дно: насыщенно-красного цвета (симптом «томатного кетчупа»), диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, ход и калибр сосудов не изменен, в макулярной зоне рефлекс сглажен, в нижнем сегменте – экссудативная отслойка сетчатки (*рис. 7*). Данные УЗИ глаза выявили диффузное утолщение хориоидеи слева. *Диагноз*: Гемангиома век, диффузная гемангиома хориоидеи, экссудативная отслойка сетчатки, ангиоматоз конъюнктивы левого глаза. Синдром Штурге-Вебера. Рекомендовано консервативное лечение, диспансерное наблюдение у офтальмолога.

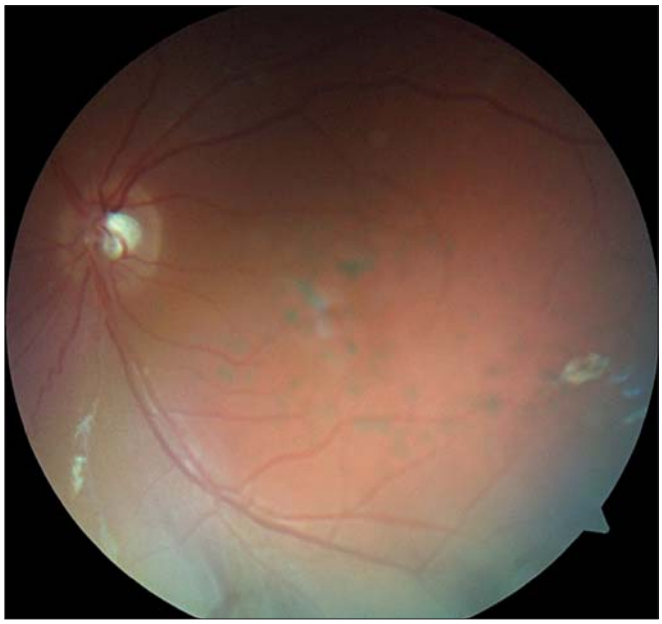


Рисунок 7. Фундоскопия глазных оболочек левого глазного яблока больной А., три года, с синдромом Штурге-Вебера

Примечание: глазное дно насыщенно-красного цвета (симптом «томатного кетчупа»), диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, ход и калибр сосудов не изменен, в макулярной зоне рефлекс сглажен, в нижнем сегменте экссудативная отслойка сетчатки [выполнено Е.Ю.Чешейко, 2011].

На основании жалоб, характерных клинических проявлений, данных параклинических исследований уточнен *клинический диагноз*: энцефалотригеминоретинальный ангиоматоз (синдром

Штурге-Вебера), спорадический случай, с асимметричной двусторонней ангиомой кожи лица в зоне иннервации 1 и 2 ветвей тройничного нерва справа и в зоне иннервации 1, 2 и 3 ветвей тройничного нерва слева, ангиоматозом конъюнктивы левого глазного яблока, ангиоматозом сетчатки левого глазного яблока, кавернозными ангиомами в паравентрикулярных отделах в области заднего рога левого бокового желудочка и в области хориоидального сплетения левого бокового желудочка, ангиоматозом и артериально-венозными фистулами в области менингеальной оболочки лобной и височной долей левого полушария головного мозга. Гемангиома век, диффузная гемангиома хориоидеи. *Осложнения:* повторные острые нарушения мозгового кровообращения по типу мелкоочаговых корково-подкорковых венозных инфарктов (последний – от марта 2010 г.). Вторичные корково-подкорковые атрофии в области полюса левой затылочной доли. Симптоматическая фокальная эпилепсия с комплексными фокальными (адверсивными) приступами (с адверсией головы и глаз вправо), с одиночным эпилептическим статусом комплексных тонических версивных судорог (от марта 2010 г.). Экссудативная отслойка сетчатки левого глазного яблока. *Сопутствующий диагноз:* гетерозиготный носитель мутантных полиморфных аллельных вариантов гена изофермента 2С9 цитохрома Р450 печени (генотип С/Т, CYPC9*1/*2). Группа риска развития нежелательных лекарственных явлений средняя.

В настоящее время ребенок находится на диспансерном наблюдении у педиатра, невролога-эпилептолога, нейрогенетика, офтальмохирурга, нейрохирурга НЦ УК (Красноярск), ведется динамическое наблюдение, подобрана противоэпилептическая терапия, разработан индивидуальный план диспансеризации пациентки. Уникальность данного клинического наблюдения состоит в том, что, несмотря на клинический диагноз синдрома Штурге-Вебера, установленный девочке при рождении, и проведение диспансерного наблюдения ребенка у педиатра в городской поликлинике по месту жительства, не осуществлен междисциплинарный подход к ведению, родителям не были разъяснены основные мероприятия по профилактике цереброваскулярных осложнений, опасности перегреваний (малышка неоднократно посещала с отцом сауну), ребенок не состоял на диспансерном наблюдении у невролога-эпилептолога и офтальмолога. МРТ головного мозга и видео-ЭЭГ-мониторинг проведены впервые только после дебюта симптоматической фокальной эпилепсии в виде эпилептического статуса в возрасте трех лет. Вопросы медико-генетического консультирования членов семьи и родителей пациентки также не были освещены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема междисциплинарного подхода к ведению пациентов с СШВ чрезвычайно актуальна, несмотря на то, что диагностика данного заболевания при использовании современных, доступных методов диагностики не вызывает затруднений. Следует помнить, что с улучшением оказания качества медицинской помощи и параллельным ростом наследственной патологии в структуре общей заболеваемости врачи первичного звена здравоохранения должны быть насторожены в плане своевременной диагностики, лечения и профилактики наследственных заболеваний. Считаем, что необходимо повышать уровень базовых знаний практикующих врачей как первичного звена здравоохранения, так и узких специалистов, в области медицинской генетики, в связи с экономическими, медицинскими и социальными предпосылками к росту генетического груза в популяции развитых стран. Важны преемственность между специалистами различного профиля и междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике наследственных нейрокожных синдромов. Особое внимание врачей и привлечение опытных психологов требуются при диспансерном наблюдении девочек-подростков и женщин молодого возраста, страдающих СШВ, поскольку косметический дефект на лице может быть одной из ведущих причин снижения качества жизни пациентки, развития тревожно-депрессивного синдрома и социальной стигматизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Ю.Н. Нейрокожные синдромы. М.: Медицина, 2003: 27–35.
2. Балязин В.А., Кравченко М.И., Фомина-Чертоусова Н.А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика. М.: Джангар, 2001: 96.
3. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Наследственные болезни в российских популяциях. Вестник ВОГиС 2006; 1: 106–25.
4. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Эпидемиология факоматозов. Вестник Клинической больницы № 51 2011; 51(IV): 46–54.
5. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Чешейко Е.Ю. и др. Клиническое наблюдение поздней диагностики поражения головного мозга у 35-летней женщины с синдромом Штурге-Вебера. Вестник Клинической больницы № 51 2011; 51 (IV): 108–12.

6. Emelen C., Goethals M., Dralands L., et al. Treatment of glaucoma in children with Sturge-Weber syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000; 37: 29–34.
7. Incecik F., Herguner M. O., Ozcan K., et al. An 18-month-old girl with a history of convulsions and a facial nevus. Ann Saudi Med 2008; 28: 138.
8. Smith P.M., Abdalla W.M., Lin D.D., et al. Sturge-Weber syndrome with cerebellar involvement. J Neuroradiol 2009; 36: 57–60.
9. Sullivan T.J., Clarke M.P., Morin J.D. The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1992; 29: 349–56.
10. Pearce J.M. Sturge-Weber syndrome (encephalotrigeminal or leptomeningeal angiomatosis). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1291–2.
11. Puttgen K.B., Lin D.D. Neurocutaneous vascular syndromes. J Childs Nerv Syst 2010; 26: 1407–15.
12. Comi A.M. Update on Sturge-Weber syndrome: diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. J Lymphat Res Biol 2007; 5: 257–64.
13. Comi A.M. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. J Neurologist 2011; 7: 179–84.
14. Comi A.M. Sturge-Weber syndrome and epilepsy: an argument for aggressive seizure management in these patients. J Expert Rev Neurother 2007; 7: 951–6.
15. Kim W., Kim J.S., An J.Y., et al. Sturge-Weber syndrome, without a facial port-wine stain, with epilepsy onset in the fifth decade. Epileptic Disord 2008; 10: 76–7.
16. Martí-Bonmatí L., Menor F., Poyatos C., et al. Diagnosis of Sturge-Weber syndrome: comparison of the efficacy of CT and MR imaging in 14 cases. AJR 1992; 158: 867–71.
17. Arulrajah S., Ertan G., Comi A., et al. MRI with diffusion-weighted imaging in children and young adults with simultaneous supra- and infratentorial manifestations of Sturge-Weber syndrome. J Neuroradiol 2010; 37: 51–9.
18. Lee J.S., Asano E., Muzik O., et al. Sturge-Weber syndrome: correlation between clinical course and FDG PET findings. J Neurology 2001; 24: 189–95.
19. Chapieski L., Friedman A., Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. J Child Neurol 2000; 15: 660–5.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Поведение и проблемы с обучением у детей с синдромом Штурге-Вебера в зависимости от наличия или отсутствия эпилептических припадков

Синдром Штурге-Вебера часто ассоциирует с появлением поведенческих и академических (т.е. связанных с обучением) проблем у детей. Вместе с тем неизвестно, связаны ли эти проблемы с самим состоянием, либо их появление характерно для детей с эпилептическими припадками. Авторами настоящего исследования представлены результаты сравнения характеристик детей с синдромом Штурге-Вебера в зависимости от наличия (n = 20) или отсутствия эпилепсии (n = 14). Особенности поведения и академические успехи оценивали по результатам опроса родителей и учителей. Характеристики детей с синдромом Штурге-Вебера сравнивали с таковыми у детей с изолированной эпилепсией (n = 29) и здоровых детей (n = 21). Было показано, что у детей с синдромом Штурге-Вебера и эпилептическими припадками отмечаются более выраженные нарушения поведения и обучаемости (по 9 из 15 показателей), чем у детей с синдромом, но без эпилепсии. Кроме того, дети с эпилептическими припадками в 10 раз чаще направлялись в службу специального обучения. Вместе с тем, дети с синдромом Штурге-Вебера и эпилептическими припадками были сопоставимы по изученным показателям с детьми с изолированной эпилепсией, а дети с синдромом Штурге-Вебера без эпилептических припадков – со здоровыми детьми.

Источник: *Raches D, Hiscock M, Chapieski L. Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: Differences between children with and without seizures. Epilepsy Behav. 2012; 1525–5050(12): 434–9.*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОВЕДЕНИЯ СТАНДАРТНОГО ИНДУКЦИОННОГО КУРСА ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ III ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ С ДОСТИЖЕНИЕМ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ И БЛАГОПОЛУЧНЫМ РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ

В статье представлено описание клинического случая диагностики и лечения острого миелобластного лейкоза у женщины в III триместре беременности. Учитывая токсическое действие химиотерапии на плод, проанализировано течение неонатального периода у новорожденного и динамическое наблюдение за состоянием ребенка.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, беременность, новорожденный, химиотерапия.

Presented a clinical case diagnosis and treatment of acute myeloblastic leukemia in women in III trimester of pregnancy. Given the toxic effects of chemotherapy on the fetus, analyzed during the neonatal period in the newborn and dynamic monitoring of the child.

Key words: acute myeloid leukemia, pregnancy, newborn, chemotherapy.

Ю.В.Петренко, Л.Л.Гиршова, Ю.А.Алексеева, Е.Г.Романова, В.В.Иванов, Т.А.Федосеева, Е.С.Вагина, И.В.Мызникова, В.Е.Васильев, А.Ю.Зарицкий, Д.О.Иванов
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Петренко Юрий Валентинович, *к.м.н., заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова*
Адрес: *197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,*
тел: *(812) 702-68-50,*
e-mail: *ales1964@mail.ru*

В конце XIX века в научных кругах впервые прозвучал термин «лейкемия» – избыточное количество белых клеток крови у пациентов со слабостью, лихорадкой, увеличенной селезенкой. Позднее в группе болезней «системы крови» были выделены острые лейкозы, установлены закономерные принципы их патофизиологии и морфологической картины, выявлены изменения на молекулярном уровне, приводящие к запуску каскадов патологических сигнальных путей, определяющих биологию закономерно некурабельного состояния. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) в настоящее время определяется как гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний системы крови с первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) клетками с вытеснением нормального гемопоэза и инфильтрацией различных органов и тканей [1, 2].

Группа ОМЛ, возникших из клетки-предшественницы миелопоэза, различается между собой морфологическими, цитохимическими, иммунофенотипическими, молекулярно-биологическими и цитогенетическими характеристиками.

Критериями диагноза является наличие ⩾ 20% миелобластов в периферической крови или костном мозге. Исключением считаются ОМЛ с t(15;17), t(8;21), inv(16) и некоторые случаи эритролейкемии. Основными молекулярными событиями, ведущими к формированию лейкемического клона при миелоидных лейкозах, являются возникновение мутации генов, участвующих в контроле пролиферации (класс 1) и дифференцировки (класс 2) миелоидной ткани, а также возникновение реципрокных транслокаций, ведущих к образованию химерного гена с последующей экспрессией соответствующего химерного белка [2]. В классификации ВОЗ 2008 г. выделено в отдельные категории большее количество лейкозов с характерными цитогенетическими или молекулярно-генетическими аномалиями, приводящими впоследствии к формированию характерных клинико-патологических вариантов [3]. Определение цитогенетической аномалии или молекулярной мутации как прогностически благоприятной или неблагоприятной основывается на сравнении процента достижения полной ремиссии (англ. *complete remission*) и ее длительности, а также длительности общей вы-

живаемости (англ. *overall survival*) [1]. Поскольку кариотип и выявляемые молекулярные мутации можно считать наиболее важными независимыми прогностическими параметрами, влияющими на длительность выживаемости, выбор терапевтической тактики при ОМЛ в настоящее время все больше основывается на данных этих исследований [2].

Терапевтическая тактика лечения ОМЛ заключается в последовательном проведении курсов индукции ремиссии и последующей консолидации полученного ответа более высокими дозами цитостатических препаратов. Основными принципами терапии ОМЛ на современном этапе развития онкогематологии является так называемая риск-адаптированная терапия, основанная на выборе тактики и стратегии химиотерапии в зависимости от группы риска. Для пациентов молодого возраста, относящихся к благоприятной цитогенетической/молекулярно-генетической группе риска, приоритетным выбором является проведение на этапе консолидации 3–4 курсов химиотерапии, включающей высокие дозы цитозара, что позволяет значительно увеличить выживаемости без признаков заболевания (англ. *disease-free survival*) и общую выживаемость [4]. Никаких преимуществ не было получено при проведении пациентам благоприятной группы риска ауто- или аллогенной гемопоэтической трансплантации стволовых клеток (англ. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) при достижении первой ремиссии [5–7]. С другой стороны, для пациентов, находящихся в неблагоприятной группе риска, принципиальным является достижение ремиссии в максимально сжатые сроки с выполнением на следующем этапе аллогенной гемопоэтической трансплантации стволовых клеток как единственного способа достоверно увеличить выживаемость без признаков заболевания, а также общую выживаемость [7].

Несмотря на достаточно четко сложившееся в настоящее время в клинической практике представление о принципах и подходах к терапии острых лейкозов, остается целый ряд клинических ситуаций, при которых отсутствуют стандарты в терапии. Одна из таких ситуаций – развитие острого лейкоза у пациенток на фоне беременности, хотя частота их достаточно невысока и составляет 0,02-0,1% от всех беременностей (*табл. 1*) [8].

Первое описание случая острого лейкоза во время беременности сделал Р.Вирхов в 1845 г. [10]. Гемобластозы являются одним из частых вариантов злокачественных новообразований, манифестация которых происходит во время беременности, среди них острые лейкозы встречаются 1 на 100 тысяч случаев [11]. С достаточно равномерной частотой развитие острых лейкозов описано на любом сроке гестации. Отношение случаев острого лимфобластного лейкоза и ОМЛ составляет 1:2, таким образом, ОМЛ – наиболее распространенный вариант лейкоза у беременных [12].

Таблица 1

Распределение вариантов онкопатологии, диагностированных во время беременности [9]

Вид опухоли	Частота, %
Рак молочной железы	46
Онкогематология	18
Лимфома Ходжкина	6
Неходжкинская лимфома	4,7
Острый лимфобластный лейкоз	1,9
Острый миелобластный лейкоз	3,2
Злокачественные новообразования кожи	10
Рак шейки матки	8
Другие	18

На основании описанных в литературе наблюдений на сегодняшний день не выявлено принципиальных отличий в течении острого лейкоза при беременности в сравнении с общей популяцией пациентов. Продолжительность жизни беременных пациенток с ОМЛ, не получавших специфической терапии, коротка, частота спонтанных абортов – 33% [13], перинатальной смертности – 50% [14]. Острый лейкоз является фатальным без проведения агрессивного химиотерапевтического лечения, характеризуется стремительным течением и приводит к смерти в течение нескольких недель от момента постановки диагноза. Увеличение выживаемости при проведении адекватной химиотерапии подчеркивает важность своевременного проведения ее во время беременности [15, 16]. Однако физиологические особенности в системе «мать–плацента–плод» приводят к изменению закономерностей метаболизма лекарственных препаратов как у женщины, так и у плода. Так, у беременных происходит физиологическое увеличение объема циркулирующей плазмы, а соответственно, увеличивается степень разведения препарата, происходят уменьшение уровня альбумина и увеличение содержания общего белка, что нарушает отношение связанных и свободных препаратов. Увеличиваются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, изменяя экскрецию препарата. Увеличиваются активность печеночных оксидаз и скорость опорожнения желудка, что, в

свою очередь, оказывает влияние на степень абсорбции препарата. При этом именно использование адекватных доз препаратов позволяет достигать у таких пациенток хороших результатов лечения, с частотой достижения ремиссии 75% [17, 18]. Улучшение качества сопроводительной антиэметической, антибактериальной, антимикотической терапии позволяет сделать переносимость проводимой химиотерапии более удовлетворительной и снизить риск развития и степень тяжести ожидаемых осложнений в ходе терапии [19]. Принципиальным в терапии острого лейкоза на фоне беременности становится вопрос выбора возможности обеспечения адекватной сопроводительной терапии, а также назначения лекарственных препаратов при развитии инфекционных и геморрагических осложнений.

В случаях досрочного прерывания беременности на более поздних сроках гестации и соответственно смещения сроков начала индукционной терапии пациентки исход оказывался неблагоприятным. С другой стороны, достаточно активно оценивается возможность рождения полноценного жизнеспособного плода на фоне проведения цитостатической терапии, в связи с чем проведение стандартной программной химиотерапии может быть предметом дискуссий в рамках индивидуализированного подхода к лечению таких пациентов.

В настоящее время показано, что проведение стандартных индукционных режимов химиотерапии во II и III триместрах беременности является менее опасным для развития плода и не сопряжено с риском тератогенеза (риск врожденных дефектов оценивается в среднем в 3%). В то же время на ранних сроках гестации во время активного органогенеза абсолютно предпочтительным является искусственное прерывание беременности [11].

Несмотря на относительную безопасность введения цитостатических препаратов, риск токсического воздействия на плод существует. С одной стороны, такая токсичность может проявляться неспецифическими явлениями постцитостатической панцитопении, с другой – непосредственной «органной» токсичностью, в том числе и отдаленными эндокринными нарушениями, задержкой роста и развития, генетическими патологиями [17, 18]. Тератогенное воздействие на плод зависит от триместра беременности, дозы препарата, частоты, длительности лечения и особенностей плацентарной передачи: высокая липофильность, низкая молекулярная масса, взаимодействие с плазменными белками способствуют проникновению препаратов через плацентарный барьер [11, 19, 20]. Наиболее значимым вариантом «органной» токсичности является развитие кардиомиопатии у детей, матери которых получали терапию антрациклинами [20]. Особенно актуальным вопрос терапии антрациклинами становится при проведении стандартных индукционных курсов ОМЛ. Считается, что использование доксирубицина и даунорубицина возможно, в то время как достаточно эффективный и широко используемый идарубицин признан в четыре раза более токсичным из-за более высокой липофильности и способности проникать через плацентарный барьер и в настоящее время должен быть исключен из использования у пациенток во время беременности [21]. Вместе с тем показано, что риск развития токсичности нарастает при увеличении длительности терапии, что закономерно приводит к необходимости досрочного родоразрешения при достижении пациенткой клинико-гематологической ремиссии [21].

Особого внимания заслуживают некоторые «специфические» моменты постнатального периода новорожденного. Так, описаны случаи развития лейкозов у новорожденных, при этом в патогенезе острых лейкозов нельзя исключить «прививаемость» столовых клеток матери. Существуют единичные наблюдения развития несколько отсроченных острых лейкозов у детей в течение первого года жизни [22–24].

Отдельной проблемой в лечении таких пациенток является высокий риск преждевременного начала родовой деятельности на фоне глубокой постцитостатической панцитопении, сопряженной с высоким риском материнской смертности вследствие развития неконтролируемых геморрагических осложнений. Возможно развитие тромбогеморрагических и инфекционных осложнений у новорожденных [25–27].

В настоящее время, несмотря на четко определенную стратегию ведения острого лейкоза, в терапии ОМЛ, развившегося на фоне беременности, существует целый ряд не разработанных вопросов, требующих грамотного и постоянного мониторинга состояния пациентки и плода совместными усилиями гематологической, акушерской и неонатальной помощи. На основе имеющегося международного опыта в 2008–2010 гг. европейской группой European Leukemia Net [2] и British Committee for Standards in Haematology были опубликованы доказательные рекомендации по ведению ОМЛ во время беременности [28]. В их числе:

- пациентка ведется совместно гематологом, акушером-гинекологом и неонатологом (класс B, уровень доказательности III);

- химиотерапия в I триместре ассоциирована с высоким риском формирования внутриутробных пороков развития. Возможность прерывания беременности должна быть обсуждена с матерью. Если беременная отказывается, то должна быть начата химиотерапия (класс B, уровень доказательности III);
- химиотерапия во II и III триместрах ассоциирована с высоким риском самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Обсуждение возможности досрочного родоразрешения между циклами химиотерапии (класс B, уровень доказательности III).

Клинический случай

Ниже представлен клинический случай проведения стандартного индукционного курса полихимиотерапии в течение III триместра беременности с достижением клинико-гематологической ремиссии и благополучным родоразрешением.

Пациентка – 33-летняя женщина, 3-я беременность, одни срочные роды, один искусственный аборт. При плановом наблюдении в женской консультации на сроке 26–27 недель были выявлены изменения в клиническом анализе крови. При обследовании в гематологическом отделении ФЦСКЭ выявлено следующее: анемия (Hb 105 г/л), тромбоцитопения (70×10^9/л), гиперлейкоцитоз ($87{,}2 \times 10^9$/л), бластемия (81%), тотальный бластоз костного мозга (90,8%). Выполнены цитохимическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое и иммунофенотипическое исследования костного мозга. На основании полученных данных установлен диагноз: ОМЛ, М-5 вариант, *NPM1D*$^+$*FLT3-D835*$^+$ трисомия 8-й хромосомы, низкая молекулярно-генетическая группа риска, первая костно-мозговая атака от 01.12.2010.

Курация пациентки осуществлялась совместно с акушерами-гинекологами. По данным ультразвукового исследования: в полости матки визуализируется один живой плод в головном предлежании, с нормальными массо-ростовыми показателями, полностью адекватным плодо-плацентарным кровотоком. Учитывая крайне высокий риск летального исхода для пациентки и плода при отсрочке начала специфической терапии, тяжелых постцитостатических осложнений в случае проведения химиотерапии в раннем послеродовом периоде, согласно рекомендациям международной ассоциации European Leukemia Net [2], пациентке проведен курс индукции ремиссии в режиме «7 + 3» (цитарабин, даунорубицин) в стандартных дозах. Курс химиотерапии проводился на фоне постоянной антикоагулянтной терапии с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений, улучшения циркуляции крови в системе «мать–плацента–плод». На фоне введения цитостатиков отмечалось развитие синдрома лизиса опухоли с клиникой синдрома острого повреждения легких. Период постцитостатической панцитопении осложнился развитием мукозита II ст. с распространенным кандидозом слизистой ротовой полости и пищевода, фебрильной нейтропенией от 10.12.2010 и бактериальным сепсисом с высевом из крови анаэробной флоры *Peptostreptococcus*. В связи со стойкой лихорадкой без адекватного эффекта на антибактериальную терапию (сульперазон + ванкомицин) на фоне нейтропении IV степени, нестабильной гемодинамики по жизненным показаниям проводились терапия пентаглобином, эскалация антибактериальной терапии карбопенемами с достижением положительного эффекта в виде нормализации температуры и стабилизации гемодинамики. В контрольной миелограмме на 14 день от начала терапии отмечались аплазия костного мозга, единичные бласты (1%). При исследовании костного мозга, выполненном на фоне восстановления гемопоэза на 28 день терапии (бласты 2,4%), диагностирована первая клинико-гематологическая и цитогенетическая (кариотип 46 XX[15]) ремиссия.

Учитывая выявленные в дебюте заболевания молекулярно-генетические изменения (мутация NPM1) на этапе консолидации, необходимо проведение курсов химиотерапии с высокодозным цитозаром. Проведение второго курса интенсивной химиотерапии на фоне поздних сроков беременности сопровождается высоким риском развития жизнеугрожающих инфекционных и геморрагических осложнений для пациентки и плода, а также риском преждевременных родов в периоде постцитостатической панцитопении [19, 29]. Увеличение перерыва между курсами химиотерапии сопровождается повышением риска раннего рецидива заболевания [2]. С другой стороны, проведение интенсивной полихимиотерапии в послеродовом периоде приводит к повышенному риску тяжелых жизнеугрожающих токсических осложнений в постцитостатическом периоде [19]. С учетом этого было принято решение о проведении планового досрочного родоразрешения на сроке 33–34 недели с целью максимального снижения степени риска жизнеугрожающих осложнений для пациентки и плода и возможности проведения консолидирующего курса химиотерапии через 3–4 недели после родов. Через три недели от момента родов пациентке была продолжена стандартная химиотерапия в режиме высоких доз цитозара с достижением мо-

лекулярной ремиссии (отсутствие NPM1) после завершения первого курса.

После стимуляции родовой деятельности – родоразрешение через естественные родовые пути. 08.01.2011 г., в 21 час 53 минуты, от вторых преждевременных родов родился недоношенный мальчик со следующими антропометрическими показателями: масса 2180 г, длина 43 см, окружность головы 31 см, окружность груди 29 см. Антропометрические данные соответствуют 3/4 коридорам по таблицам Робертона [28]. Оценка по шкале Дж.Болларда составляет 24 балла, что соответствует 33 неделям гестационного возраста. По данным литературы, отмечена повышенная частота развития синдрома задержки внутриутробного роста и развития у детей от матерей, которым проводилась химиотерапия в III триместре беременности [11, 12, 19]. У новорожденного, обследованного нами, антропометрические показатели соответствовали сроку внутриутробного развития.

Состояние ребенка при рождении удовлетворительное. Оценка по шкале В.Апгар 7/8 баллов. В течение первого часа после рождения отмечалось ухудшение состояния, обусловленное развитием дыхательной недостаточности: втяжение межреберных промежутков, легкое втяжение мечевидного отростка, отсутствие синхронности движений грудной клетки и передней брюшной стенки, опускание подбородка на вдохе (рот закрыт), экспираторные шумы, тахипноэ до 70 вдохов в минуту. Совокупность вышеуказанных признаков соответствовала 5/6 баллам по шкале Сильвермана. Учитывая степень тяжести дыхательных нарушений, ребенку была выполнена интубация трахеи, проведена санация трахеобронхиального дерева, введен экзогенный сурфактант (куросурф) в дозе 100 мг/кг, после чего новорожденный был переведен на вспомогательную искусственную вентиляцию легких. В динамике при постоянном мониторировании показателей уровня сатурации крови и данных кислотно-основного состояния последовательно снижены параметры аппаратной кислородотерапии. Через 13 часов от рождения ребенок экстубирован. В дальнейшем за все время наблюдения в стационаре кислородотерапия не проводилась. При проведении рентгенологического исследования легких на вторые сутки жизни (09.01.2011 г.) – пневматизация легочной ткани в норме.

На четвертые сутки жизни состояние новорожденного расценивалось как удовлетворительное. Ребенок находился на искусственном вскармливании, сосал из рожка активно, получал смесь «ПреНАН», энтеральное питание усваивал. Голова округлой формы, большой родничок – 1,5 × 1,5 см на уровне костных краев. В неврологическом статусе за время наблюдения без особенностей. Ребенок коммуникабелен. Мышечный тонус, рефлексы новорожденного стойкие, соответствуют сроку гестации. Симптомов поражения черепно-мозговых нервов не выявлено. Однако при нейросонографии, выполненной ребенку на 5 и 12 сутки жизни, отмечалась субэпендимальная киста слева – 5,4 × 4,4 мм и киста левого сосудистого сплетения 2,8 мм без динамики. Повышена эхогенность перивентрикулярных зон – без некрозов.

За время наблюдения отмечалось развитие иктеричности кожных покровов до II–III степени с максимальным уровнем билирубина 184 мкмоль/л. Фототерапия проводилась на 2–3 дни жизни. Тургор тканей удовлетворительный, отеков нет. Пупочный остаток за время наблюдения без воспалительных изменений. Со вторых суток носовое дыхание свободное. Частота дыхательных движений – 48–52 вдохов в мин. Грудная клетка симметрична. Аускультативно дыхание в легких пуэрильное, проводится равномерно во все отделы, единичные хрипы в нижних отделах. Частота сердечных сокращений – 145 ударов в минуту. Перкуторно границы сердца в пределах возрастной нормы. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, шума нет. Центральная и периферическая гемодинамика стабильная. Артериальное давление в пределах возрастной нормы. Живот при пальпации мягкий, не вздут, перистальтика активная. Печень определяется ниже края реберной дуги на 1,5 см. Селезенка не пальпируется. Стул отходил самостоятельно. Мочеиспускание не нарушено. Наружные половые органы по мужскому типу, яички не опущены в мошонку.

С момента рождения у ребенка диагностирована нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная анемия (уровень гемоглобина через 1 час после рождения составил 132 г/л, эритроцитов $3,6 \times 10^{12}$/л, гематокрит 30,8%, количество ретикулоцитов 8%, средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците – 34 г/дл, среднее содержание гемоглобина в одном эритроците – 34,1 пг, средний объем эритроцитов – 100 фл).

При повторном исследовании крови в возрасте 18 часов отмечено дальнейшее снижение уровня гемоглобина до 96 г/л, в связи с чем ребенку была проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы B(III) Rh(+) в дозе 15 мл/кг массы тела.

Содержание лейкоцитов в периферической крови ребенка в раннем неонатальном периоде было ниже возрастной нормы (через 1 час после рож-

дения – 10,7 × 10^9/л, на 3-и сутки жизни – 7,3 × 10^9/л) с восстановлением до нормальных показателей к 10-му дню жизни до 12,7 × 10^9/л. Количество тромбоцитов за весь период наблюдения за ребенком соответствовало возрастной норме. Динамика показателей гемограммы приведена на *рисунке 1.*

За время наблюдения в стационаре ребенок получал следующее лечение:

- вспомогательная искусственная вентиляция легких – 13 часов;
- куросурф эндотрахеально в дозе 100 мг/кг;
- гемотрансфузия эритроцитарной массы B(III), Rh (+) в дозе 15 мл/кг однократно в первые часы жизни;
- инфузионная терапия с элементами парентерального питания через периферический катетер в течение четырех суток;

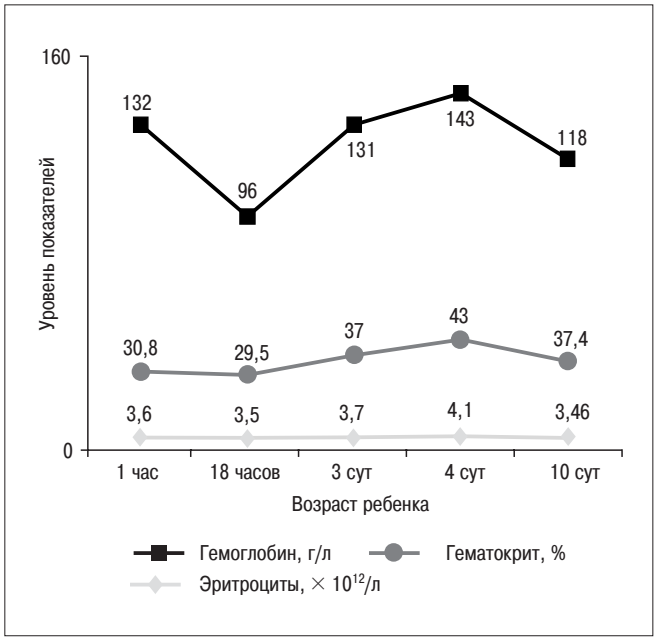


Рисунок 1. Динамика показателей гемограммы до 10-х суток жизни ребенка

- антибактериальная терапия: ампициллин 200 мг/кг/сут – пять дней;
- гентамицин 4 мг/кг/сут – семь дней;
- противогрибковая терапия: дифлюкан 5 мг/кг – 10 дней;
- бифиформ 0,7 мл 1 раз в сутки – 14 дней.

В отделении патологии новорожденных и недоношенных детей перинатального центра ФЦСКЭ им. Алмазова ребенок находился с 4-х суток жизни в течение 12 дней в связи с тяжелым состоянием матери. Состояние за время наблюдения удовлетворительное, энтеральное питание усваивал, лабораторные показатели в пределах нормы. По данным нейросонографии сохранялись изменения: субэпендимальная киста слева – 5,4 × 4,4 мм и киста левого сосудистого сплетения 2,8 мм. Выписан в удовлетворительном состоянии с основным диагнозом: «Недоношенность 32–33 недели», сопутствующим: «Анемия тяжелой степени – на фоне химиотерапии матери во время беременности, трансфузия эритроцитарной массы B(III), Rh (+) 09.01.0000 г., синдром дыхательных расстройств I типа (в анамнезе)».

В дальнейшем ребенку неоднократно проводилось обследование в консультативно-диагностическом отделении ФЦСКЭ им. Алмазова. Последнее посещение в возрасте 1,5 лет (1.08.2012 г.). Ребенок растет и развивается соответственно возрасту, имеет легкие проявления атопического дерматита. В *таблице 2* представлены показатели его гемограммы в динамике до 1,5 лет жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность не влияет на течение ОМЛ. Основным прогностическим фактором достижения и длительности ремиссии является молекулярно-генетическая группа риска заболевания. Пациентка

Таблица 2

Динамика показателей гемограммы ребенка в возрасте 2–18 месяцев

Показатели гемограммы	Возраст ребенка			
	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	18 месяцев
Гемоглобин, г/л	123	113	124	133
Эритроциты, × 10^{12}/л	4,0	4,0	4,3	4,98
Тромбоциты, × 10^9/л	367	316	314	288
Лейкоциты, × 10^9/л	8,4	6,3	6,8	7,49
Нейтрофилы (сегментоядерные), %	21	23	19	43
Лимфоциты, %	66	63	62	49
Моноциты, %	9	9	6	8
Эозинофилы, %	4	0	13	0

наблюдается совместно двумя специалистами: онкогематологом и акушером-гинекологом. Основной терапевтической задачей является достижение клинико-гематологической ремиссии у матери при минимальном токсическом воздействии на плод. После постановки диагноза индукционный курс химиотерапии должен быть начат в кратчайшие сроки в адекватных дозах. В первом триместре беременности в связи с крайне высоким риском тератогенного воздействия на плод предпочтительно прерывание беременности. Во втором и третьем триместрах беременности химиотерапия проводится на фоне беременности с минимальными рисками развития токсических осложнений у плода на фоне адекватной сопроводительной терапии. У пациентки, находившейся под нашим наблюдением, ОМЛ диагностирован в III триместре беременности, химиотерапия проводилась на 26–28-й неделях, учитывая крайне высокий риск летального исхода для матери и плода при отсрочке начала специфической терапии. Осложнения, развившиеся у пациентки на фоне индукционного курса химиотерапии, были сопоставимы по характеру и тяжести с наиболее часто встречающимися на данном этапе терапии в общей группе пациенток с ОМЛ. У ребенка, находившегося под нашим наблюдением, токсическое воздействие ПХТ на плод проявилось развитием тяжелой постцитотоксической анемии в первые сутки жизни, что потребовало заместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mrozek K., Bloomfield C.D. Clinical significance of the most common chromosome translocations in adult acute myeloid leukemia. J Natl Cancer Inst Monogr 2008; (39): 52–7.
2. Döhner H., Estey E.H., Amadori S., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2010; 115: 453–74.
3. Porwit A., Harris N., Le Beau M.M., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114: 937–51.
4. Byrd J.C., Dodge R.K., Carroll A., et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. J Clin Oncol 1999; 17(12): 3767–75.
5. Delaunay J., Vey N., Leblanc T., et al. Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. Blood 2003; 102(2): 462–9.
6. Schlenk R.F., Pasquini M.C., Perez W.S., et al. HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR. Biol Blood Marrow Transplan 2008; 14(2): 187–96.
7. Cornelissen J.J., van Putten W.L.J., Verdonck L.F., et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus nodonor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middleaged adults: benefits for whom? Blood 2007; 109(9): 3658–66.
8. Skubisz M.M., Tong S. The evolution of methotrexate as a treatment for ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia: a review. ISRN Obstet Gynecol 2012; 2012: 637094.
9. Calsteren K., Heyns L., De Smet F., et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol 2004; 28: 683–9.
10. Caligiuri M.A. Leukemia and pregnancy: effects of treatment on mother and child. Adv Oncol 1992; 8: 10–7.
11. Vandenbriele C., Dierickx D., Amant F., Delforge M. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. F, V & V in ObGyn 2010; 2(2): 74–87.
12. Shapira T., Pereg D., Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. Blood Rev 2008; 22: 247–59.
13. Peleg D., Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25: 365–81.
14. Zuazu J., Julia A., Sierra J., et al. Pregnancy outcome in hematolgic malignancies. Cancer 1991; 67: 703–9.
15. Al Sabty F., Demeckova E., Mistrik M. Leukemia in pregnancy. Bratisl Leuk Listy 2008; 109(8) 364–6.
16. Greenlund L.J., Letendre L., Teferi A. Acute leukemia during pregnancy: A aingle institutional experience with 17 cases. Leuk Lymphoma 2001; 41(5–6): 571–7.
17. Pejovic T., Schwartz P.E. Leukemias. Clin Obstet Gynecol 2002; 45(3): 866–78.
18. Chelghoum Y., Vey N. Acute leukemia during pregnancy. Cancer 2005; 10(1): 34–42.
19. Azim H.A. Jr., Pavlidis N., Peccatori F.A. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. Cancer Treat Rev 2010; 36(2): 110–21.
20. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5(5): 283–91.
21. Brenner B., Avivi I., Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet 2012; 379(9815): 580–7.
22. Osada S., Horibe K., Oiwa K., et al. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. Cancer 1990; 65: 1146–9.

23. Sheikh S.S., Khalifa M.A., Marley E.F., et al. Acute monocytic leukemia (FAB M5) involving the placenta associated with delivery of a healthy infant: case report and discussion. Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 363–6.
24. Dildy G.A., Moise K.J. Jr., Carpenter R.J. Jr., et al. Maternal malignancy metastatic to the product of conception: a review. Obstet Gynecol Surv 1989; 44: 535–40.
25. Иванов Д.О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1996.
26. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Иванов Д.О. и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Детская медицина Северо-Запада 2010; 1(1): 22–7.
27. Жидкова О.Н., Курзина Е.А., Иванов Д.О. и др. Интегративно-динамическая оценка тяжести болезни у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии (Сообщение 1). Вопросы практической педиатрии 2009; 4(2): 32–5.
28. Milligan D.W., Grimwade D., Cullis J.O., et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2008: 125.
29. Влияние здоровья женщин на развитие патологии периода новорожденности. Сборник материалов II Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». СПб.: ПМА, 2007; 6–7.
30. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского 2003; 5: 46–56.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

Подписаться на электронную версию журналов, архив издательства и отдельные статьи вы можете через Научную электронную библиотеку www.elibrary.ru.

На журнал Вы можете подписаться через ОАО Агентство «Роспечать» в любом почтовом отделении России. Индекс издания 33166.

Редакционная подписка

Стоимость подписки на годовой комплект:
для физ. лиц – 380 рублей.
для юр. лиц – 1 000 рублей.
На полугодовой комплект:
для физ. лиц – 190 рублей.
для юр. лиц – 500 рублей.

Оформить подписку через редакцию можно с любого номера.
Чтобы оформить подписку, необходимо:
– заполнить прилагаемую квитанцию;
– при заполнении указать адрес доставки с индексом и телефон;
– перечислить деньги на указанный р/счет;
– отправить копию квитанции об оплате по адресу: 127473 Москва, а/я 82, или по электронной почте: stv-medicoms@yandex.ru; или по факсу: 8 (499) 978-1676

Извещение

Форма № ПД-4

СБЕРБАНК РОССИИ
Основан в 1841 году

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 7 1 6

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. ____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. ____ коп.

Итого _____ руб. ____ коп. « ____ » _____ 200 ___ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

Кассир

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 7 1 6

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. ____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. ____ коп.

Итого _____ руб. ____ коп. « ____ » _____ 200 ___ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

Информационное письмо

VII Всероссийская конференция

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Февраль 2013 года

Организатор конференции:

- Московское научное общество по проблемам женского здоровья

Тематика конференции (темы для обсуждения):

- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, эндокринных заболеваний;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- возможности применения хирургических методов лечения;
- организационные вопросы.

Научная программа конференции включает научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, пленарные доклады, лекции.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов): **до 28 декабря 2012 года** – *1 200* рублей, **с 28 декабря** – *1 500* рублей. Опубликование тезисов (одна работа) – *450* рублей.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

Банковские реквизиты
Получатель платежа:
ООО «Медиком»
101000, г. Москва, пер. Архангельский, д. 9, стр. 1, офис 6
ИНН/КПП 7701876688/770101001
ОКПО 66393432, ОГРН 1107746399593
к/с 30101810100000000716
р /с № 40702810900000073111
в ВТБ 24 (ЗАО)
БИК 044525716

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петрова И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения».

Тезисы

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 28 декабря 2012 г. по почте (с обязательным приложением электронного варианта!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

Адрес: 127473 Москва, а/я 82. E-mail: stv-medicoms@yandex.ru, inozemtseva65@mail.ru

Требования к оформлению тезисов

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см.
2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки, полное официальное название учреждения без сокращений и город.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.
4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, Петров Москва, ПетровМосква1).

Тезисы, полученные после 28 декабря 2012 г., а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Адрес оргкомитета:	**127473 Москва, ул. Достоевского, 31/33, корпус А, 7 этаж**
Контактный телефон:	**8 (499) 972-9612, 8 (985) 763-0420**
E-mail:	**inozemtseva65@mail.ru**