

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	4
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	
<i>Бабенко А.Ю., Жебрун Д.А., Далматова А.Б., Гринева Е.Н., Костарева А.А., Шляхто Е.В.</i> Полиморфизм 1858 С/Т в гене RPTN22 и особенности клинического течения болезни Грейвса	5
<i>Попкова Д.А., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н.</i> Влияние времени приема Л-тироксина на концентрацию тиреотропного гормона в сыворотке крови у больных первичным гипотиреозом	10
<i>Никитина И.Л., Костарева А.А., Платонов В.В., Скородок Ю.Л.</i> Неонатальный диабет в практике детского эндокринолога	15
ПЕРИНАТОЛОГИЯ	
<i>Коробков Н.А., Осипова Н.А., Зазерская И.Е., Новикова Т.В.</i> Обоснование применения эмпирической антибактериальной терапии у родильниц с послеродовым эндотермитом на основании микробиологического исследования отделяемого из полости матки	21
<i>Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И., Капустина О.Г.</i> Минимально инвазивная терапия в выхаживании недошенных новорожденных	28
<i>Прийма Н.Ф., Комолкин И.А., Комиссаров И.А., Афанасьев О.П., Попов В.В., Щеголев Д.В.</i> Показания к оперативному вмешательству при воронкообразной деформации грудной клетки у детей	34
<i>Д.Н. Сурков Д.Н., Капустина О.Г., Дука И.Г., Усенко Т.В., Иванов Д.О.</i> Посмертная диагностика родовой травмы: надрыв намета мозжечка у доношенного новорожденного с тяжелой бронхо-легочной дисплазией	42
КАРДИОЛОГИЯ	
<i>Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Ротарь О.П., Конради А.О.</i> Сердечно-сосудистый риск у больных ревматоидным артритом	47
<i>Курочкина О.Н., Богомолов А.Н.</i> Особенности течения артериальной гипертензии у больных с хронической почечной недостаточностью	54
<i>Доценко В.А., Мосийчук Л.В., Власов В.С.</i> Оценка диетической эффективности использования нового специализированного продукта при метаболическом сердечно-сосудистом синдроме	58
<i>Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В., Митрофанов Н.А.</i> Основные принципы диагностики воспалительных заболеваний миокарда	63
КАРДИОХИРУРГИЯ	
<i>Бабочкин В.Е., Шипулин В.М., Баталов Р.Е., Попов С.В.</i> Радиочастотные метки при хирургическом лечении желудочковой тахикардии у больных с постинфарктной аневризмой сердца	72
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
<i>Зенкевич С.И.</i> Крестовоздвиженская община сестер милосердия в публицистике Н.С. Лескова (1880-е гг.)	75



Глубокоуважаемый читатель!

Очередной номер журнала посвящен проблемам эндокринологии, перинатологии и кардиологии. Мы познакомим Вас с особенностями течения неонатального сахарного диабета и принципами инвазивной терапии при выхаживании новорожденных. О значении генетических факторов в развитии аутоиммунных заболеваний Вы узнаете из работы, посвященной исследованию полиморфизма гена регулятора Т-клеточного рецептора у больных с болезнью Грейвса. В разделе кардиология будут обсуждаться вопросы кардиоренальных взаимоотношений и роли хронического воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.. Практических врачей заинтересует обзорная статья, посвященная методам диагностики воспалительных заболеваний миокарда. В нашем журнале Вы сможете познакомиться с новыми

возможностями, которые открывает метод радиочастотной абляции, применяемый при хирургическом лечении постинфарктных аневризм левого желудочка.

Редакционная коллегия благодарит всех своих читателей за поддержку и надеется, что опубликованные в этом номере работы заинтересуют врачей различных специальностей и будут способствовать росту их профессионализма.

С уважением, член редколлегии журнала,
заместитель директора Института сердца и сосудов,
заведующая научно-исследовательским отделом
некоронарогенных заболеваний сердца
ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
д.м.н. *О.М. Мусеева*

ПОЛИМОРФИЗМ 1858C/T В ГЕНЕ RTPN22 И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

А.Ю. Бабенко, Д.А. Жебрун, А.Б. Далматова, Е.Н. Гринева, А.А. Костарева, Е.В. Шляхто

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Бабенко Алина Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ сосудистых осложнений сахарного диабета института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Жебрун Дарья Анатольевна* – младший научный сотрудник НИЛ иммунологии Института молекулярной биологии и генетики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Далматова Анна Борисовна* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии № 1 института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Гринева Елена Николаевна* – доктор медицинских наук, директор института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Костарева Анна Александровна* – кандидат медицинских наук, директор института молекулярной биологии и генетики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Шляхто Евгений Владимирович* – доктор медицинских наук, академик РАМН, директор ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, пр. Пархоменко, д. 15, каб. зав. НИЛ сосудистых осложнений сахарного диабета, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Бабенко Алина Юрьевна).

Резюме.

В последние годы активно изучаются генетические маркеры, способные предсказать вероятность развития того или иного заболевания, агрессивность течения, выраженность различных проявлений и характер ответа на терапию. Для аутоиммунных заболеваний одним из таких маркеров стал однонуклеотидный полиморфизм 1858C/T в гене тирозиновой фосфатазы лимфоцитов типа 22 (RTPN22), который является важным регулятором активации Т-клеток. Имеются данные о связи генотипа ТТ данного полиморфизма с повышенным риском развития аутоиммунного заболевания щитовидной железы – болезнью Грейвса. Однако, связь генотипа полиморфизма 1858C/T с особенностями клинического течения болезни Грейвса требует дальнейшего изучения. Целью данной работы стала оценка возможного влияния полиморфизма 1858C/T в гене RTPN22 на характер течения болезни Грейвса и выраженность ее отдельных проявлений. Было проведено генотипирование полиморфизма 1858 C/T в группе с болезнью Грейвса, пациенты были разбиты на группы в соответствии с их генотипом и проанализированы особенности клинического течения болезни Грейвса в полученных группах. Результаты нашего исследования показали, что пациенты, являющиеся носителями гомозиготного генотипа ТТ имели значительно более ранний дебют заболевания, наиболее низкую частоту ремиссий и, одновременно, самую высокую вероятность развития тяжелых форм офтальмопатии Грейвса.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, ген тирозиновой фосфатазы лимфоцитов типа 22 (RTPN22), полиморфизм 1858C/T гена RTPN22, офтальмопатия болезни Грейвса.

PTPN22 GENE 1858C/T SNP AND CLINICAL COURSE OF GRAVES' DISEASE

*A.Y. Babenko, D.A. Zhebrun, A.B. Dalmatova, E.N. Grineva,
A.A. Kostareva, E.V. Shlyakhto*

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia;

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Alina Y. Babenko – PhD, Senior Research of the Endocrinology Institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre)

Abstract.

In recent years many new genetic markers have been discovered as possible predictors of autoimmune disease course, development and effectiveness of treatment. One of them is single nucleotide polymorphism (SNP) 1858C/T in tyrosine phosphatase nonreceptor 22 gene (PTPN22), an important regulator of T cell activation. There are data about association of 1858T/T genotype with the risk of Graves' disease (GD) development. But associations of this SNP with clinical manifestations and clinical course of Graves' disease are unknown. The aim of our study was to estimate possible influence of PTPN22 1858C/T polymorphism on disease course and several autoimmune components of GD. Patients with GD (n = 179) were genotyped for the 1858 C/T SNP and groups were analyzed for some parameters of disease course and severity in accordance to the PTPN22 1858C/T genotype. Results indicate that subjects with homozygous genotype TT had significantly earlier disease onset, the lowest frequency of remissions and the highest occurrence of severe forms of Graves's ophthalmopathy (GO).

Key words: Graves' disease, protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22, single nucleotide polymorphism 1858C/T, Graves's ophthalmopathy.

Статья поступила в редакцию 15.08.2012, принята к печати 20.08.2012.

Введение

Болезнь Грейвса (БГ) является самой частой причиной тиреотоксикоза в йодобеспеченных регионах, где на нее приходится 84,4% всех случаев тиреотоксикоза [1]. Она представляет собой полисиндромное аутоиммунное заболевание, самым частым проявлением которого является диффузный токсический зоб. Второе по частоте проявление – инфильтративная офтальмопатия или офтальмопатия Грейвса, которая развивается примерно у 30-50% больных [2].

Аутоиммунные болезни являются результатом низкой физиологической толерантности к некоторым аутоантигенам с персистирующей активацией иммунных клеток, что приводит к повреждению тканей [3]. Как и для других аутоиммунных заболеваний, в развитии БГ немаловажную роль играет генетический компонент. К настоящему времени установлено несколько генов, оказывающих влияние на восприимчивость к БГ: это гены MHC II класса [4], поверхностного антигена CD40 [5], антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) [6], FCRL3 [7], рецептора к тиреотропному гормону [8, 9], рецептора альфа для интерлейкина-2 (ILR2A) [10] и ген не рецепторного белка тирозин фосфатазы 22 (PTPN22).

Ген PTPN22 расположен на 1 хромосоме в положении 1p13 и кодирует лимфоидную тирозин фосфатазу (LYP), участвующую в супрессии активации Т-клеток. PTPN22 осуществляет дефосфорилирование и инактивацию киназ, связанных с рецепторами Т-клетки [11, 12]. PTPN22 экспрессируется в лимфоцитах и через формирование комплекса с киназой Src (CSK) подавляет сигнал, идущий от рецептора Т-клетки [13]. 1858C/T SNP расположен в N-концевом пролин-богатом участке PTPN22, взаимодействующим с CSK, и характеризуется заменой аргинина на триптофан (W) в кодоне 620. Аллельный вариант 1858T (620W) PTPN22 приводит к появлению белка с так называемым «приобретением функции», что характеризуется, в данном случае, усилением ингибирования сигналов от Т-клеточных рецепторов [14]. Механизм такого действия пока до конца не установлен, но исследования *in vitro* показали, что связанный с болезнью вариант LYP 620W предотвращает взаимодействие LYP с CSK [15], тогда как в норме комплекс CSK-LYP подавляет киназы Lck, ZAP-70 и FYN. Другая предложенная недавно модель подразумевает, что LYP взаимодействует со своими

субстратом Lck Csk-зависимым образом, а фосфорилирование LYP в результате передачи сигнала от Т-клеточного рецептора приводит к супрессии сигналинга. Вариант 620W нарушает взаимодействие между Lck и LYP, что ведет к невозможности фосфорилирования последней и приводит к ингибированию сигналов через рецепторы Т-клеток [16].

К настоящему времени установлена ассоциация между полиморфизмом 1858C/T гена PTPN22 и различными аутоиммунными заболеваниями. Впервые это было показано для сахарного диабета 1 типа (СД1) [17] и позже подтверждено для ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки, БГ и пр. [15, 18–20]. В более ранней нашей работе мы выполнили **исследование** ассоциации между 1858C/T полиморфизмом и СД1, РА и болезнью Грейвса в российской популяции методом случай-контроль [21]. Исследование показало, что распределение PTPN22 1858C/T SNP генотипов значительно отличается между пациентами с СД1 и контрольной группой и между пациентами с БГ и контрольной группой. Связанный с болезнью гомозиготный генотип T/T встречается с большей частотой при СД1 и при БГ по сравнению с контролем: 7% и 4,1% против 1%, соответственно ($P < 0,001$, OR (отношение шансов) 7,84 (95%-й CI 1,71–35,90) для СД1 и $P < 0,05$, OR 4,23 (95%-й CI 0,87–20,62) для БГ).

В литературе данные о связи полиморфизма 1858C/T с отдельными компонентами БГ (офтальмопатией, дермопатией) и характером течения (выраженность проявлений, развитие ремиссии) очень немногочисленны и противоречивы. Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между отдельными аутоиммунными синдромами, входящими в БГ, особенностями клинического течения и 1858C/T SNP.

Материалы и методы**Пациенты**

В исследование включено в общей сложности 179 пациентов с БГ (154 женщины, 25 мужчин), в возрасте 18–50 лет (средний возраст 42,7). Обследованная группа пациентов наблюдалась в течение нескольких лет, что позволило оценить такие показатели, как наступление ремиссии заболевания, динамика различных проявлений (офтальмопатии Грейвса, объем щитовидной железы и т.п.),

в процессе лечения и оценить их взаимосвязь с изученным полиморфизмом.

Время между началом БГ и оценкой колебалось от 0,5 до 20 лет. Диагноз БГ был основан на наличии тиреотоксикоза, диффузного зоба, выявлении высокого титра аутоантител к рецептору тиротропина и/или увеличенном захвате радиоактивного йода на момент постановки диагноза.

Пациенты были проанализированы в зависимости от наличия офтальмопатии, степени увеличения щитовидной железы, развития ремиссии. Пациентов с претибиальной дермопатией в обследованной выборке не было.

Тяжесть офтальмопатии оценивалась согласно классификации EUGOGO [22] и соответственно было выделено 3 степени тяжести.

Степень увеличения щитовидной железы оценивалась по классификации ВОЗ (1, 2 и 3 степень).

За ремиссию принималось отсутствие клинических и биохимических признаков тиреотоксикоза в течение года и более у пациентов, завершивших прием тиреостатиков. Соответственно по этому признаку пациенты делились на 2 подгруппы – больные достигшие ремиссии на консервативной терапии, больные, не достигшие ремиссии при консервативной терапии не менее 18 месяцев.

Методы обследования

Определение уровня свободных фракций тиреоидных гормонов и титра антител проводили иммуноферментным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе ACCESS 2 (Beckman Coulter, США) с использованием иммунохимических тест-систем UNICEL DXI 800 ACCESS (Beckman Coulter, США). Определяли уровни свободного трийодтиронина (Т3св) (норма – 4,0–8,0 пмоль/л), свободного тироксина (Т4св) (норма – 10–25 пмоль/л), тиреотропина (ТТГ) (норма – 0,25–3,5 мМЕ/л), антител к тиреоидной пероксидазе (ат ТПО) (норма – 0–30 МЕ/мл) и антител к рецептору ТТГ (ат рцТТГ < 1,0 МЕ/л).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводилось на аппарате ADR-2002 с датчиком высокого разрешения 7,5 МГц. По данным УЗИ оценивался объем щитовидной железы (ОЩЖ), который рассчитывался по формуле: $ОЩЖ = 0,5 \times l \times h \times m$, где l – длина, h – высота и m – ширина доли щитовидной железы (объем 2-х долей суммируется: $ОЩЖ = \text{объем правой}$

доли + объем левой доли). В норме ОЩЖ у женщин не превышает 18 см³, у мужчин – 25 см³.

Экзофтальмометрия выполнялась при помощи экзофтальмометра Хортеля.

Генетический анализ: генотипирование полиморфизма 1858С/Т было проведено ранее с использованием метода анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) [21].

Результаты

Изначально пациенты были оценены по клиническим параметрам, которые исследовались на момент дебюта болезни (табл. 1).

Полученные данные демонстрируют, что дебют заболевания у гомозигот ТТ происходил в достоверно более молодом возрасте ($p < 0,01$). На момент обследования, у этих больных была самая короткая длительность заболевания. Эта подгруппа характеризовалась большим процентом мужчин. Однако, учитывая, что группа гомозигот ТТ была очень маленькой (5 человек) был проведен анализ по аллельному распределению. Для носителей аллели Т из перечисленных отличий был характерен только больший процент мужчин (табл. 1).

При анализе лабораторных и инструментальных данных, неожиданными оказались результаты, свидетельствующие о достоверно более низком титре антител к рецептору ТТГ и Т3св в группе гомозигот ТТ (табл. 2). При этом супрессия ТТГ была наиболее выражена у гомозигот ТТ. Титр антител к ТПО напротив был достоверно выше в группе гомозигот ТТ. Гетерозиготы СТ занимали промежуточное положение по уровню антител к рецептору ТТГ и степени супрессии ТТГ между гомозиготами ТТ и СС. При анализе аллельного распределения достоверных различий в уровне гормонов не определялось, а различия в титре антител и степени супрессии ТТГ сохранялись (табл. 2).

При анализе динамики клинических проявлений в процессе многолетнего наблюдения (в среднем 5 лет) было отмечено, что у гомозигот ТТ была самая низкая частота наступления ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии и самая высокая частота как наличия офтальмопатии Грейвса (ОГ), так и ее тяжелого течения (3-я степень тяжести). Гетерозиготы СТ занимали промежуточное положение как по частоте развития ре-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов – носителей различных генотипов полиморфизма 1858С/Т гена RPTN22

Группа	Возраст начала болезни	% мужчин	Длительность заболевания	ЧСС, уд/мин	Адс, мм. рт ст	Адд, мм. рт ст
Гомозиготы СС, n = 124	42,7 ± 0,83	11,3	52,1 ± 6,21	97,3 ± 2,10	132,1 ± 1,70	76,7 ± 0,86
Гетерозиготы СТ, n = 51	42,9 ± 1,28	17,6	70,2 ± 12,96	96,5 ± 2,99	126,9 ± 2,24	77,4 ± 1,52
Гомозиготы ТТ, n = 5	38,6 ± 2,66*	20	16,4 ± 10,98	111,0 ± 9,54*	131,5 ± 4,66	66,8 ± 4,53*
Аллель Т n = 56	42,5 ± 1,19	17,8	65,1 ± 11,97	97,6 ± 2,96	127,3 ± 2,09*	76,5 ± 1,49

* $p < 0,01$ по сравнению с гомозиготами СС.

Таблица 2

Характеристика обследованных больных – носителей различных генотипов полиморфизма 1858C/T гена RTPN22 по данным лабораторного и инструментального обследования

Группа	Т3с, пмоль/л	Т4с, пмоль/л	ТТГ, мМЕ/Л	Ат к рсТТГ, мМЕ/Л	Ат к ТПО, МЕ/мл	Экзофтальм, мм	Объем щж, см ³
Гомозиготы СС, n = 124	14,4 ± 1,31	43,6 ± 2,95	0,05 ± 0,007	11,3 ± 1,86	145,3 ± 46,25	16,9 ± 0,18	28,3 ± 2,75
Гетерозиготы СТ, n = 51	15,4 ± 2,01	43,0 ± 3,26	0,026 ± 0,005*,**	8,8 ± 2,11*,**	294,6 ± 160,41	17,3 ± 0,34	30,0 ± 3,06
Гомозиготы ТТ, n = 5	11,3 ± 1,37*	43,2 ± 11,15	0,017 ± 0,007*	4,8 ± 2,17*	333,0 ± 117,0*	17,4 ± 0,87	32,1 ± 8,15
Аллель Т, n = 56	14,9 ± 1,89	43,0 ± 3,1	0,025 ± 0,004*	8,25 ± 1,87*	298,7 ± 143,37	17,3 ± 0,32	31,0 ± 3,15

*p < 0,01 по сравнению с гомозиготами СС; **p < 0,01 по сравнению с гомозиготами ТТ.

Таблица 3.

Частота ремиссии болезни Грейвса и инфильтративной офтальмопатии у носителей различных генотипов полиморфизма 1858C/T гена RTPN22

Группа	Процент больных, достигших ремиссий	Процент больных без инфильтративной офтальмопатии	Процент больных с инфильтративной офтальмопатией 3 степени
Гомозиготы СС, n = 124	38,3**	52,6	3
Гетерозиготы СТ, n = 51	29,4	54,9	7,8
Гомозиготы ТТ, n = 5	25	40	25*
Аллель Т, n = 56	28,6	52,7	9,1

*p < 0,01 по сравнению с генотипами СС и СТ; **p < 0,01 по сравнению с генотипами ТТ и СТ.

миссии, так и по частоте тяжелых форм ОГ. При анализе аллельного распределения у носителей аллели Т частота ремиссии была достоверно меньше, а частота тяжелой ОГ в 3 раза выше, чем у носителей аллели С.

Обсуждение

Так же как и в случае с другими аутоиммунными заболеваниями, при исследовании ассоциации полиморфизмов гена RTPN22 с БГ результаты оказываются различными для разных популяций. Так, работы, проведенные на европейских субпопуляциях [20, 23, 24] выявляли ассоциацию между болезнью Грейвса и полиморфизмом гена RTPN22 1858C/T SNP. В тоже время, исследования, проведенные в японской субпопуляции, такой ассоциации не показали [25, 26]. В нашем исследовании, помимо обычного анализа частоты встречаемости данного полиморфизма при БГ, проведен анализ его взаимосвязи с отдельными аутоиммунными синдромами и особенностями клинического течения. Полученные данные говорят о достоверно более раннем возрасте дебюта заболевания среди носителей гомозиготного генотипа ТТ и совпадают с результатами, полученными польскими исследователями [23]. Более того, более раннее начало болезни среди пациентов, являющихся носителями аллеля Т, подтверждалось не только для БГ, но и для других аутоиммунных заболеваний [27].

В нашем исследовании также прослеживалась взаимосвязь генотипа ТТ с более агрессивным течением заболевания – в этой подгруппе реже развивалась ремиссия на консервативной терапии и чаще встречались тяжелые формы офтальмопатии Грейвса. Данные других

исследователей не выявили таких взаимосвязей. Однако, на группах больных, проживающих в России, подобные исследования не проводились, и полученные различия могут быть следствием этнических генетических особенностей. В то же время следует отметить, что полученные результаты вряд ли можно распространить на всю субпопуляцию Северо-Западного региона России с учетом достаточно небольшого объема выборки и преобладанием в ней пациентов, направленных на стационарное лечение. Последний факт характеризует этих больных как заведомо имеющих более тяжелое течение заболевания (тяжелые формы офтальмопатии, поражение сердца), что и определило необходимость госпитализации. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

1. Lauberg P., Pederson K. M., Vestergaard H. et al. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative survey of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland // J. Intern Med. – 1991. – Vol. 229. – P. 415–423.
2. Burch H.B., Wartofsky L. Graves' Ophthalmopathy: Current Concepts Regarding Pathogenesis and Management // Endocrine Reviews. – 1993. – Vol. 14, № 6. – P. 747–793.
3. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 345. – P. 340–350.
4. Heward J.M., Allahabadia A., Daykin J., Carr-Smith J. 998 Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case control and family-based study // J. Clin Endocrinol Metab. – Vol. 83. – P. 3394–3397.

5. Houston F.A., Wilson V., Jennings C.E. et al. Role of the CD40 locus in Graves' disease // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – P.506–509.
6. Donner H., Rau H., Walfish P.G. et al. CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 143–146.
7. Simmonds M.J., Heward J.M., Carr-Smith J. et al. Contribution of single nucleotide polymorphisms within FCRL3 and MAP3K7IP2 to the pathogenesis of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 3. – P. 1056–1061.
8. Brand O.J., Barrett J.C., Simmonds M.J. et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18, № 9. – P. 1704–1713.
9. Davies T.F., Yin X., Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor: history and relevance // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, № 7. – P. 727–736.
10. Brand O.J., Lowe C.E., Heward J.M. et al. Association of the interleukin-2 receptor alpha (IL-2Ralpha)/CD25 gene region with Graves' disease using a multilocus test and tag SNPs // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2007. – Vol. 66, № 4. – P. 508–512.
11. Cohen S., Dadi H., Shaoul E., Sharfe N., Roifman C.M. Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase // *Lyp. Blood*. – 1999. – Vol. 93. – P. 2013–2024.
12. Mustelin T., Rahmouni S., Bottini N., Alonso A. Role of protein tyrosine phosphatases in T cell activation // *Immunological reviews*. – 2003. – Vol. 191. – P. 139–147.
13. Gjorloff-Wingren A., Saxena M., Williams S. et al. Characterization of TCR-induced receptor proximal signaling events negatively regulated by the protein tyrosine phosphatase PEP // *European journal of immunology*. – 1999. – Vol. 29. – P. 3845–3854.
14. Vang T., Congia M., Macis M.D., Musumeci L. et al. Autoimmune associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain of function variant // *Nature genetics*. – 2005. – Vol. 37. – P. 1317–1319.
15. Begovich A.B., Carlton V.E., Honigberg L.A. et al. A missense single nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis // *American journal of human genetics*. – 2004. – Vol. 75. – P. 330–337.
16. Fiorillo E., Orrù V., Stanford S.M. et al. Autoimmune-associated PTPN22 R620W Variation Reduces Phosphorylation of Lymphoid Phosphatase on an Inhibitory Tyrosine Residue // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 20, № 285. – P. 26506–26518.
17. Bottini N., Musumeci L., Alonso A. et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes // *Nature genetics*. – 2004. – Vol. 36. – P. 337–338.
18. Kyogoku C., Langefeld C.D., Ortmann W.A. et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE // *American journal of human genetics*. – 2004. – Vol. 75. – P. 504–507.
19. Orozco G., Sanchez E., Gonzalez-Gay M.A. et al. Association of a functional single nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *Arthritis and rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – P. 219–224.
20. Velaga M.R., Wilson V., Jennings C.E. et al. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5862–5865.
21. Zhebrun D., Kudryashova Y., Babenko A. et al. Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population // *Aging*. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 368–373.
22. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO // *European Journal of Endocrinology*. – 2008. – Vol. 158, № 3. – P. 273–285.
23. Skorka A., Bednarczuk T., Bar-Andziak E. et al. Lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22/LYP) variant and Graves' disease in a Polish population: association and gene dose-dependent correlation with age of onset // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2005. – Vol. 62. – P. 679–682.
24. Heward J.M., Brand O.J., Barrett J.C. et al. Association of PTPN22 Haplotypes with Graves' Disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. 685–690.
25. Ichimura M., Kaku H., Fukutani T. et al. Associations of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) gene polymorphisms with susceptibility to Graves' disease in a Japanese population // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 625–630.
26. Ban Y., Tozaki T., Taniyama M. et al. Association of the protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 haplotypes with autoimmune thyroid disease in the Japanese population // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, № 8. – P. 893–899.
27. Kordonouri O., Hartmann R., Badenhop K. et al. PTPN22 1858T allele is associated with younger age at onset of type 1 diabetes and is not related to subsequent thyroid autoimmunity // *Hum. Immunol.* – 2010. – Vol. 71, № 7. – P. 731–732.

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ПРИЕМА Л-ТИРОКСИНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Д.А. Попкова, А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Попкова Дарья Александровна – очный аспирант Института Эндокринологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Бабенко Алина Юрьевна* – кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ сосудистых осложнений сахарного диабета Института Эндокринологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Гринева Елена Николаевна* – доктор медицинских наук, директор Института Эндокринологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, институт Эндокринологии, пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: dashap83@mail.ru (Дарья Александровна Попкова).

Резюме.

Заместительная терапия л-тироксином (L-T4) первичного гипотиреоза считается адекватной при достижении и сохранении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах нормы. Обычно при гипотиреозе L-тироксин назначается утром, натощак, за 30–40 мин до завтрака. Употребление пищи, некоторых напитков и лекарственных препаратов уменьшает всасывание L-T4.

В недавних исследованиях (Pacini F. et al., 2008) продемонстрировано, что всасывание тирокина зависит от времени приема и перенос его приема с утренних часов на время непосредственно перед сном и соблюдение при этом интервала между употреблением пищи в 3 часа позволяет снизить уровень ТТГ, без увеличения дозы лекарственного препарата. Соответственно, целью настоящего исследования оценка влияния времени приема левотироксина на уровень ТТГ у больных некомпенсированным первичным гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4.

В исследование включили 18 больных (1 мужчину, 17 женщин, средний возраст $56 \pm 3,7$ лет) первичным гипотиреозом, получающих постоянную дозу L-T4 натощак в течение не менее 6 месяцев ($11 \pm 1,2$ мес) и не достигших целевых значений ТТГ. На момент включения в исследование средний уровень ТТГ в сыворотке крови больных составил $5,45 \pm 0,57$ мМЕ/Л. При включении больных в исследование, переносили прием L-T4 с утренних часов на время, непосредственно перед сном, рекомендуя не употреблять пищу и другие лекарственные препараты в течение 3 часов до приема исследуемого препарата. Дозу L-T4 оставляли прежней. Через 8 недель средний уровень ТТГ в сыворотке крови у пациентов исследуемой группы значительно снизился и составил $2,42 \pm 0,28$ мМЕ/Л.

Таким образом, перенос приема L-T4 с утренних часов на время непосредственно перед сном и соблюдение при этом интервала между употреблением пищи, других лекарственных препаратов и приемом L-T4 в 3 часа, привел к снижению среднего значения ТТГ и к достижению компенсации гипотиреоза у большинства больных первичным гипотиреозом.

Ключевые слова: L-тироксин, первичный гипотиреоз.

INFLUENCE OF TIME OF ADMINISTRATION LEVOTHYROXINE ON SERUM THYROTROPIN CONCENTRATION

D.A. Popkova, A.Y. Babenko, E.N. Grineva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parhomenko str., Saint-Petersburg, Russia, 194156, E-mail: dashap83@mail.ru (Daria Popkova – intramural graduate of the Institute of Endocrinology Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre endocrinologist of the Endocrinology department № 1).

Abstract.

Levothyroxine (L-T4) replacement therapy of primary hypothyroidism is considered adequate for achieving and maintaining the level of thyroid stimulating hormone (TSH) within the normal range. As a known, an eating, some drinks and drugs reduces of the L-T4 absorption. As a result L-T4 is administrated on an empty stomach 30–40 minutes before

breakfast. In a recent study (Pacini F. et al., 2008) demonstrated that the L-T4 taking transfer from morning hours to the to the time just before bedtime and compliance with the interval between the consumption of last food in the 3:00 to reduce the level of TSH without increasing the dose of the drug.

The aim of the study was to estimate the transfer effect of receiving L-T4 from the morning hours to just before bedtime of L-T4 on serum TSH levels in patients with non-compensated primary hypothyroidism on L-T4 replacement therapy. The study included 18 patients (one man and 17 women, mean age $56 \pm 3,7$ years), with primary hypothyroidism receiving a constant dose of L-T4 at least 6 months (11 ± 1.2 months) before including in the study, and have not reached target TSH levels. At the time of enrollment, the average serum TSH level of patients was 5.45 ± 0.57 mIU /L. After inclusion patients in the study, we moved the receiving L-T4 from morning hours to just before bedtime and advised not to eat a food and use a medicine for 3 hours before taking L-T4. Dose of L-T4 was not changed. After 8 weeks, the average TSH serum level of patients decreased significantly and amounted to 2.42 ± 0.28 mIU / L.

Thus, the transfer of receiving L-T4 from the morning hours to just before bedtime and compliance with the interval between the consumption of food, other drugs and receiving L-T4 in 3 hours, led to a decrease in the mean TSH levels and to the achievement of primary hypothyroidism compensation in the majority of patients.

Key words: levothyroxine, hypothyroidism, absorptions.

Статья поступила в редакцию 01.06.12, принята к печати 05.06.12.

Введение

Заместительная терапия л-тироксина (L-T4) первичного гипотиреоза относится к наиболее простым и легко управляемым видам лечения. Лечение гипотиреоза считается адекватным при достижении и сохранении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах нормы [2,6]. К факторам, препятствующим достижению целевых значений ТТГ, относят недостаточную приверженность больного к лечению, в частности, несоблюдение рекомендаций о приеме L-T4 за 30-40 минут до еды, характер принятой пищи, употребление совместно или близко по времени с L-T4 ряда лекарственных препаратов, а также наличие у больного некоторых сопутствующих заболеваний.

Оптимальным считается прием L-T4 утром натощак в одно и то же время суток, за 30–40 минут до употребления пищи. При приеме L-T4 натощак всасывается 80% от принятой дозы, в случае же употребления его после еды в кровоток поступает лишь 40–64% от принятой дозы [3, 4]. На всасывание L-T4 в кишечнике оказывает влияние характер питания. Так, например, абсорбцию L-T4 в кишечнике снижают грейпфрутовый сок и кофе. Таким образом, совместный или близкий по времени прием этих напитков и L-T4 приводит к увеличению потребности в лекарственном препарате [5].

Необходимость увеличения дозы L-T4 может возникнуть при применении медикаментов, повышающих его клиренс (фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, фенитоин, сертралин, хлорохин); препаратов, препятствующих всасыванию L-T4 в кишечнике (холестирамин, сукральфат, гидроксид алюминия, сульфат железа, пищевые волокна) [2, 3]. Показано, что препараты кальция уменьшают всасывание L-T4 [16]. Коррекция дозы L-T4 может потребоваться при таких заболеваниях, как лактозная недостаточность, атрофический гастрит, хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, паразитарные заболевания, а также при повышении концентрации тироксинсвязывающего глобулина, обусловленного беременностью или приемом эстрогенов [4].

Таким образом, несмотря на регулярный прием L-тироксина, адекватной компенсации первичного гипо-

тиреоза у части пациентов достичь не удастся. По данным разных авторов, доля их колеблется от 32,5% до 62% [2,5]. Из перечисленных выше причин, нарушающих всасывание L-T4, наиболее общей и потенциально устранимой является причина, связанная со временем его приема. Так по некоторым данным, максимально удалив прием L-T4 от употребления пищи, напитков (кроме воды), лекарственных средств, можно добиться целевых значений ТТГ, без существенного увеличения дозы лекарственного препарата и риска его передозировки [7].

В настоящем исследовании мы оценили влияние переноса приема L-T4 со времени утром натощак на время перед сном на уровень ТТГ у больных некомпенсированным первичным гипотиреозом.

Больные

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 17 до 85 лет
- первичный гипотиреоз, длительностью больше 1 года
- прием одной и той же дозы L-T4 натощак в течение как минимум 6 месяцев
- отсутствие компенсации гипотиреоза (сывороточная концентрация ТТГ от 2,5 мМЕ/Л до 12 мМЕ/Л)
- подписание информированного согласия

Критерии не включения в исследования:

- явный гипотиреоз
- впервые диагностированный гипотиреоз (явный и субклинический)
- изменение дозы L-T4 в течение последних 6 месяцев
- наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых снижается всасывание L-T4
- беременность или планирование беременности
- психические заболевания
- необходимость вечернего введения инсулина у больных сахарным диабетом

Дизайн и методы исследования

При включении пациентов в исследование изменили только время приема L-T4, дозу препарата оставили прежней. Все включенные в исследование больные при-

нимали L-T4 непосредственно перед сном. Обязательным условием исследования было соблюдение интервала между употреблением пищи, других лекарственных средств и приемом L-T4 минимум 3 часа. Рекомендовали запивать препарат 1/3–1/2 стакана воды. Уровень ТТГ оценивали дважды: на момент включения пациентов в исследование и через 8 недель после изменения времени приема L-T4.

Забор крови на ТТГ производили натощак, между 8 и 9 часами утра. Определение содержания ТТГ в сыворотке крови больных было выполняли иммуноферментным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе ACCESS 2 (Beckman Coulter, США) с использованием иммунохимических тест-систем UNICEL DXI 800 ACCESS (Beckman Coulter, США). Референтные значения уровня тиреотропина (ТТГ) составили – 0,25–4,2 мМЕ/Л.

Все включенные в исследование пациенты заполняли опросник для оценки клинических признаков гипотиреоза, предложенный Billewicz и др. [12]. Опросник заполнялся вначале исследования и через 8 недель после изменения времени приема L-T4.

Статистическая обработка полученных данных производилась на компьютере Intel Pentium 3 с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 и Exel 6.0. Учитывая малый объем выборки использовались непараметрические методы статистики – тест Мана–Уитней, для повторных изменений – тест Вилкоксона.

Результаты

В исследование включили 18 больных первичным гипотиреозом (1 мужчину и 17 женщин). Возраст боль-

ных варьировал от 22 до 83 лет, и в среднем составил $56 \pm 3,7$ лет (табл. 1). Причиной заболевания был хронический аутоиммунный тиреоидит.

Суточная доза L-T4, которую получали больные, колебалась от 50 до 125 мкг, средняя доза препарата составила $80 \pm 4,7$ мкг/сутки. Уровень ТТГ до изменения времени приема L-T4 варьировал от 2,5 мМЕ/Л до 11,1 мМЕ/Л, составляя в среднем $5,45 \pm 0,57$ мМЕ/Л. Через 8 недель после начала приема L-T4 непосредственно перед сном средний уровень ТТГ в сыворотке крови значительно снизился и составил $2,42 \pm 0,28$ мМЕ/Л ($p < 0,002$) (диаграмма 1). Уровень ТТГ снизился у всех больных. 17 пациентов (94%) к концу исследования имели ТТГ в пределах референтных значений. У 1 человека (6%) уровень ТТГ к концу исследования хотя и снизился достоверно ($p = 0,01$), но остался выше нормы – 5,06 мМЕ/Л. Уровень ТТГ выше 2,5 мМЕ/Л к концу исследования был у 4 пациентов (24%).

При приеме на ночь (строго натощак) отмечалась менее выраженная вариабельность уровня ТТГ: $2,42 \pm 0,28$ мМЕ/Л по сравнению с таковой при приеме в утренние часы (близко к еде): $5,45 \pm 0,57$ мМЕ/Л ($p < 0,01$).

На момент начала исследования 16 больных из 18 предъявляли жалобы, характерные для гипотиреоза. Повышенная утомляемость отмечалась у 16 человек (66%), снижение памяти, концентрации внимания у 14 (54,6%), на раздражительность, тревожность, эмоциональную лабильность жаловались 12 человек (46,6%). Через 8 недель повторно оценили жалобы больных. Оказалось, что число больных, предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость, уменьшилось до 12 (46%), снижение памяти, концентрации внимания отмечали только у 3 че-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Ф.И.О.	Пол	Возраст, лет	Доза L-T4, мкг	ТТГ 1, мМЕ/Л	ТТГ 2, мМЕ/Л	P
ОЛГ	ж	54	75	2,5	2,3	0,03
ЖТА	ж	41	50	4	1,64	0,0006
ИВА	ж	65	125	3,7	1,81	0,008
БЛН	ж	45	50	5,4	5,06	0,01
НВН	м	72	100	3,468	1,46	0,0045
ОТО	ж	58	75	5,362	0,92 (1,0)	0,0002
ВГИ	ж	63	100	6,355	2,49	0,005
ХНН	ж	48	100	8,759	4	0,002
СЛП	ж	64	100	7,3	3,2	0,003
ПТП	ж	76	75	2,9	1,69	0,005
МЛВ	ж	35	50	3,5	1,61	0,004
ОЛИ	ж	62	75	3,69	0,85 (1,0)	0,0002
КРМ	ж	69	75	3,7	2,5	0,008
ДДВ	ж	54	75	5,016	1,88	0,0009
ЛВГ	ж	61	75	5,925	2,6	0,0006
ШВС	ж	83	75	11,066	4,3	0,0003
ДГА	ж	22	100	10,066	3,8	0,0002
СТВ	ж	34	75	5,4	1,5	0,0001
Средние значения		$56 \pm 3,7$	$80 \pm 4,7$	$5,45 \pm 0,57$	$2,8 \pm 0,28$	0,002

ТТГ 1 – Уровень ТТГ на момент включения в исследование, на фоне приема L-тироксина натощак.

ТТГ 2 – Уровень ТТГ через 8 недель после переноса времени приема L-тироксина на ночь (без коррекции дозы)

P – достоверность различий между ТТГ 1 и ТТГ 2

Доза L-T4 – доза L-тироксина, принимаемая пациентом по поводу первичного гипотиреоза

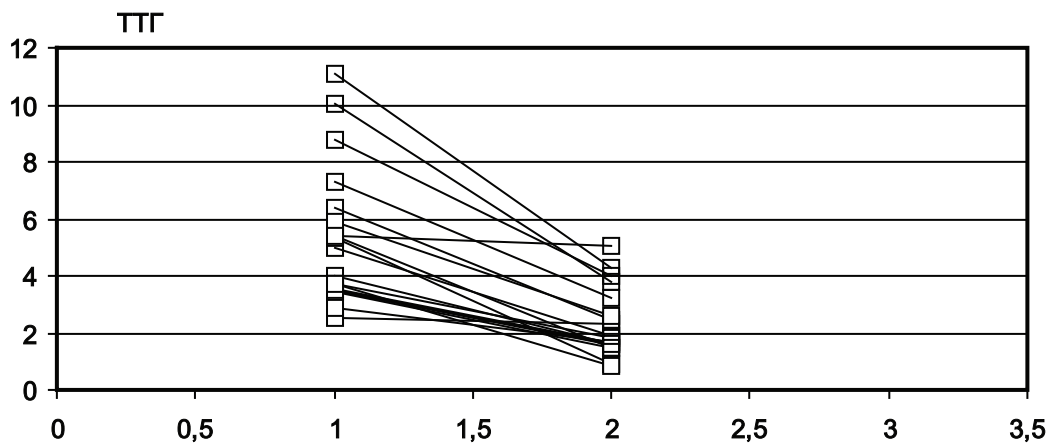


Диаграмма. Динамика уровня ТТГ на фоне изменения времени приема L-тироксина:
1 – уровень ТТГ на момент включения в исследование, на фоне приема L-тироксина натощак
2 – уровень ТТГ через 8 недель после переноса времени приема L-тироксина на ночь

ловек (12%). У 2 (7%) больных появились трудности в засыпании, прошедшие самостоятельно через 2 недели.

Обсуждение

В наше исследование мы включили пациентов с первичным гипотиреозом, которые не имели целевых значений ТТГ, несмотря на длительный прием L-T4. Изменив только время приема L-T4, и оставив прежней дозу препарата, мы добились значимого снижения уровня ТТГ. Если при включении в исследование средний уровень ТТГ составлял $5,45 \pm 0,57$ мМЕ/Л, то через 8 недель – он снизился до $2,42 \pm 0,282$ мМЕ/Л. Это позволило достичь нормальных значений ТТГ у большинства (у 17 (94%) из 18 включенных в исследование пациентов). Причем, клинические симптомы, которые мы связывали с гипотиреозом, исчезли у 4 из 16 (25%) больных.

В одном из первых исследований, выполненном D. Elliot в 2001 году, было показано, что перенос времени приема L-T4 с утренних часов на вечерние привел к снижению ТТГ на $0,286 \pm 1,722$ мМЕ/Л, однако это изменение не было статистически значимым [Elliot D., 2001]. На основании полученных результатов авторы сделали заключение, что назначение L-T4 на ночь не увеличивает его всасывания, и посчитали возможным прием препарата после завтрака. Следует заметить, однако, что, согласно представленному авторами дизайну, ужин исследуемым пациентам разрешали употреблять между 17.00 и 18.00, а перекусы — в любое время. Кроме того, утренний прием L-T4 был через 1 час после завтрака. Таким образом, прием пищи так или иначе, мог оказать влияние на всасывание L-T4.

В 2007 N. Bolk и соавторы провели пилотное (Bolk N, 2007), а, позже, в 2010 [Bolk N, 2010], большое рандомизированное исследование по оценке влияния времени приема L-T4 на его концентрацию в крови. Авторы продемонстрировали значимое снижение ТТГ и увеличение сывороточной концентрации св.Т4 и св.Т3 при приеме L-T4 непосредственно перед сном по сравнению с временем приема за 30 мин до завтрака. Лечение было безопасным и хорошо переносилось пациентами, качество их жизни не ухудшилось, более того, после окончания исследования 31 из 90 (1/3) пациентов предпочли вечерний прием.

В исследовании T-G Bach-Huynh с соавторами [2009] было убедительно продемонстрировано, что прием LT4 во время еды (или близко по времени) сопровождался значительно более высоким уровнем ТТГ ($2,93$ мIU/L $\pm 3,29$) по сравнению с его концентрацией в случае приема натощак: за 1 час до завтрака ($1,06$ мIU/L $\pm 1,23$) или на ночь, как минимум, через 2 часа после еды ($2,19$ мIU/L $\pm 2,66$).

R. Rajput и соавторы [2011] не выявили разницы в уровне ТТГ, метаболических параметрах, а также качестве жизни в группах пациентов с гипотиреозом, получавших L-T4 либо до завтрака, либо на ночь через 2 часа после еды. Авторы, однако, обращали внимание на то, что часть пациентов могла не соблюдать рекомендованный двухчасовой интервал между последним употреблением пищи и приемом LT4.

Таким образом, несмотря на довольно разные результаты исследований, в целом, и наши собственные данные, и данные, полученные другими авторами, свидетельствуют о том, что употребление LT4 натощак, сопровождается более высокой его концентрацией в крови и более низким значением ТТГ. Кроме того, перенос приема тироксина на ночь является безопасным и не ухудшает качества жизни пациентов. Наконец, прием тироксина непосредственно перед сном позволяет, по крайней мере, у части больных добиться целевых значений ТТГ без увеличения его дозы.

Лучшее всасывание LT4 при приеме его на ночь можно объяснить не только отсутствием интерференции его с принятой пищей, но и менее выраженной сократительной активностью желудочно-кишечного тракта ночью и, в результате, большим по времени контактом лекарственного вещества с кишечной стенкой [Wilson P, 1994]. Кроме того, имеются данные о том, что более высокая базальная секреция желудочного сока в ночные часы по сравнению с утренними также улучшает всасывание лекарственного препарата [Moore JG, 1970; Centanni M, 2006].

T-G. Bach-Huynh с соавторами обнаружили интересный факт, а, именно: пациенты, получавшие L-T4 во время завтрака имели значительно более выраженную вариабельность уровня ТТГ ($3,74 \pm 3,55$), чем при приеме натощак ($1,54 \pm 1,27$). Мы получили похожие результаты, а именно, меньшую вариабельность ТТГ при приеме на

ночь. Стандартное отклонение ТТГ при приеме L-T4 на ночь (строго натощак) составило 0,28 мМЕ/Л) по сравнению с таковым при приеме в утренние часы (близко к еде): 0,57 мМЕ/Л). Отсутствие выраженных колебаний в уровне ТТГ важно для беременных и людей пожилого возраста, получающих заместительную терапию L-T4 по поводу гипотиреоза, а также для больных дифференцированным раком ЩЖ, получающих супрессивную терапию тиреоидными гормонами.

Недостаток нашего исследования состоит в том, что оно не является рандомизированным, и при использовании нами дизайне значимое снижение ТТГ при переносе приема L-T4 можно объяснить тщательным контролем со стороны врача и (или) хорошей приверженностью больных к лечению в течение довольно короткого периода наблюдения.

Итак, результаты нашего исследования продемонстрировали, что перенос приема L-T4 с утренних часов на время перед сном позволяло у больных некомпенсированным (субклиническим) гипотиреозом добиться целевых значений ТТГ без увеличения дозы лекарственного препарата. Качество жизни пациентов при этом не страдало, напротив, клинические симптомы гипотиреоза исчезли у части больных. Предложенный в работе режим приема L-T4 может быть предложен тем пациентам, которые неспособны отказаться от употребления кофе на завтрак, или не соблюдают достаточный промежуток времени между приемом лекарственного препарата и завтраком.

Выводы

У пациентов с субклиническим гипотиреозом перенос приема L-T4 с утренних часов на время перед сном приводит к значимому снижению ТТГ без увеличения дозы лекарственного препарата. Важным условием достижения указанного эффекта является соблюдение 3-часового интервала между приемом L-T4, последним приемом пищи и приемом других лекарственных средств.

Литература

1. Благосклонная Я.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Эндокринология. Учебник для медицинских вузов. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 421 с.
2. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых // Проблемы Эндокринологии. – 2004 – № 2 – С. 47–53.
3. Bach-Huyh T.-G., Nayak B., Loh J., Soldin S., Jonklaas J. Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 3905–3912.
4. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // Endocr. rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 76–131.
5. Bolk N.N., Visser T. J., Kalsbeek A. et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2007. – Vol. 66. – P. 43–48.
6. Bolk N., Visser T. J., Nijman J. et al. Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake A Randomized Double-blind Crossover Trial // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170. – P. 1996–2003.
7. Centanni M., Gargano L., Canetti G. et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 17. – P. 1787–1795.
8. Elliot D.P. Effect of levothyroxine administration time on serum TSH in elderly patients // Ann Pharmacother. – 2001. – Vol. 35. – P. 529–532.
9. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians // Mayo Clin. Proc. – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 65–71.
10. Fish L.H., Schwartz H.L., Steffes M.W. et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans // New Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 764–770.
11. Livanpo L., Hershman J.M. Conditio and drug interfering with thyroxine absorbtion // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 781–792.
12. Moore J.G., Englert E. Jr. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man // Nature. – 1970. – Vol. 226, № 5252. – P. 1261–1262.
13. Rajput R., Chatterjee S., Rajput M. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism // Journal of Thyroid Research. – Vol. 2011, Article ID 505239, 5 pages doi:10.4061/2011/505239.
14. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1365–1374.
15. Singer P.A., Cooper D.S. et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism // J. Am. Med. Assoc. – 1995. – Vol. 273. – P. 808–8121.
16. Singh N., Singh N.P. Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine // J. Am. Med. Assoc. – 2000. – Vol. 283, № 21. – P. 2822–2825.
17. Woerber K.A. Treatment of hypothyroidism. In The Thyroid: A fundamental and Clinical Text eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger. – Lippincott Williams and Wilkins. – 2007. – P. 864–872.
18. Wenzel K.V., Kirschsieper H.E. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man // Metabolism. – 1977. – Vol. 26. – P. 1–8.
19. Wiersinga W. Adult hypothyroidism. – Thyroid Disease Manager. – 2010 // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.thyroidmanager.org/>.
20. Williams textbook of endocrinology ISBN: 1416029117 – 2007 – 1936 p.
21. Wilson P., Perdakis G., Hinder R.A. et al. Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, № 9. – P. 1489–1495.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ДИАБЕТ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА

И.Л. Никитина¹, А.А. Костарева¹, В.В. Платонов², Ю.Л. Скородок²

¹ Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Детская городская больница № 19, Санкт-Петербург, Россия

Никитина И.Л. – доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Костарева А.А.* – кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; *Платонов Вадим Валерьевич* – кандидат медицинских наук, детский эндокринолог «Детской больницы № 19 Санкт-Петербурга»; *Скородок Юлия Леонидовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФПК и ПП «Детской больницы № 19 Санкт-Петербурга».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Никитина Ирина Леоровна).

Резюме.

Сахарный диабет (СД), развивающийся в первые шесть месяцев жизни, определяют как неонатальный сахарный диабет. Две его формы (транзиторная и перманентная), различаются по продолжительности инсулинозависимости после манифестации. В статье представлены данные о механизмах патологии, представлены ее клинические особенности и описаны собственные наблюдения пациентов с неонатальным диабетом.

Ключевые слова: неонатальный диабет, синдромальные формы, полиморфизм генов

NEONATAL DIABETES IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY PRACTICES

I.L. Nikitina¹, A.A. Kostareva¹, V.V. Platonov², Y.L. Skorodok²

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Pediatric clinic № 19, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Irina L. Nikitina – MD, Head of the Pediatric Endocrinology).

Absract.

Diabetes mellitus detected within the first 6 months of life is named neonatal diabetes. Two its forms, permanent and transient, differ in the duration of insulin dependence. The article contains data about mechanisms of underlying this pathology, its specific clinical features and the description own observations of patients with neonatal diabetes.

Key words: neonatal diabetes, syndromal forms, gene polymorphysm.

Статья поступила в редакцию: 13.08.2012, принята к печати 15.08.2012.

Расширение диагностических возможностей, достижения молекулярной генетики и повышение ее доступности для практического здравоохранения существенно изменили в последние годы представление об этиологической структуре сахарного диабета (СД) у детей. Аутоиммунный диабет, или СД 1 типа, по-прежнему занимает доминирующие в количественном отношении позиции, однако, вопреки существовавшему ранее мнению, не является единственно возможным вариантом диабета в детской популяции. Возрастает инцидентность СД 2 типа, особенно среди детей пубертатного возраста. Внедрение генетического обследования в эндокринную практику привело к выявлению большого числа мутаций генов, экспрессия которых имеет отношение к регуляции синтеза и секреции инсулина. Сообщения о новых вариантах моногенного сахарного диабета (МГСД) в мировой

литературе образно характеризуются, как «информационный взрыв» последнего десятилетия. С практических позиций идентификация мутаций определенных генов позволяет обосновать перевод пациентов с МГСД с инсулинотерапии на пероральные сахароснижающие препараты, осуществлять генетическое консультирование и прогнозирование патологии в поколениях. Представляют интерес многочисленные попытки установления корреляции «генотип-фенотип», направленные на расширение возможностей при установленном варианте мутации проводить активный поиск клинических синдромов, обычно ассоциированных с данным генотипом, и давать долгосрочный прогноз особенностей течения заболевания у конкретного пациента [1–3]. Неонатальный сахарный диабет (НСД) является одним из вариантов МГСД. В настоящее время убедительно доказано, что диабет с

дебютом в первом полугодии жизни крайне редко сопровождается типичными для СД1 типа иммунными нарушениями, при этом имеют место значительное снижение секреции и действия инсулина, определяющие высокую гипергликемию, иногда сопровождающуюся нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы и другими синдромальными проявлениями. Таким образом, в настоящее время НСД определяют, как диабет с дебютом в первые 6 месяцев жизни, однако описаны случаи и более позднего возраста манифеста, при которых генетический подтверждается моногенная природа заболевания [4].

Первое упоминание о заболевании относится к середине XIX века, когда врач JF Kitzell в 1852 году описал сахарный диабет у своего новорожденного сына. Однако систематическое изучение диабета с дебютом в первом полугодии жизни, анализ особенностей его течения, подтверждение неиммунного генеза, описание различий транзиторного и перманентного диабета, равно как и введение собственно термина «неонатальный диабет» произошло значительно позже, начиная со второй половины XX века, а изучение молекулярно-генетической природы этой патологии продолжается по сей день. В последние годы в литературе обсуждается вопрос о большей корректности термина «врожденный диабет», так как, согласно определению, сроки манифеста неонатального диабета могут выходить за пределы неонатального периода, однако в настоящее время оба термина – неонатальный и врожденный диабет – могут быть использованы при формулировании диагноза диабета, диагностированного в первом полугодии жизни [5]. НСД является достаточно редким заболеванием, сведения о его частоте варьируют от 1 : 200 000 до 1 : 500 000 живых новорожденных. Генетическая природа НСД достаточно гетерогенна. Причиной нарушений секреции инсулина при НСД могут быть мутации генов транскрипционных факторов, экспрессия которых определяет эмбриогенез поджелудочной железы, скорость процессов апоптоза бета-клеток; гена INS, определяющего биологическую активность гормона инсулина; генов глюкокиназы и калиевых каналов (GCK, KCNJ11, ABCC8), определяющих процессы секреции инсулина из бета-клетки в сосудистое русло. Часть генов экспрессируют только в бета-клетках, что определяет клинику изолированного НСД. Другие же способны иметь экспрессию в разных тканях, что клинически проявляется полисиндромными вариантами, когда наряду с диабетом имеет место патология со стороны других органов и систем. Часть вариантов НСД сопровождается нарушением эмбриогенеза поджелудочной железы с гипоплазией или аплазией органа и тотальной панкреатической недостаточностью [4–7].

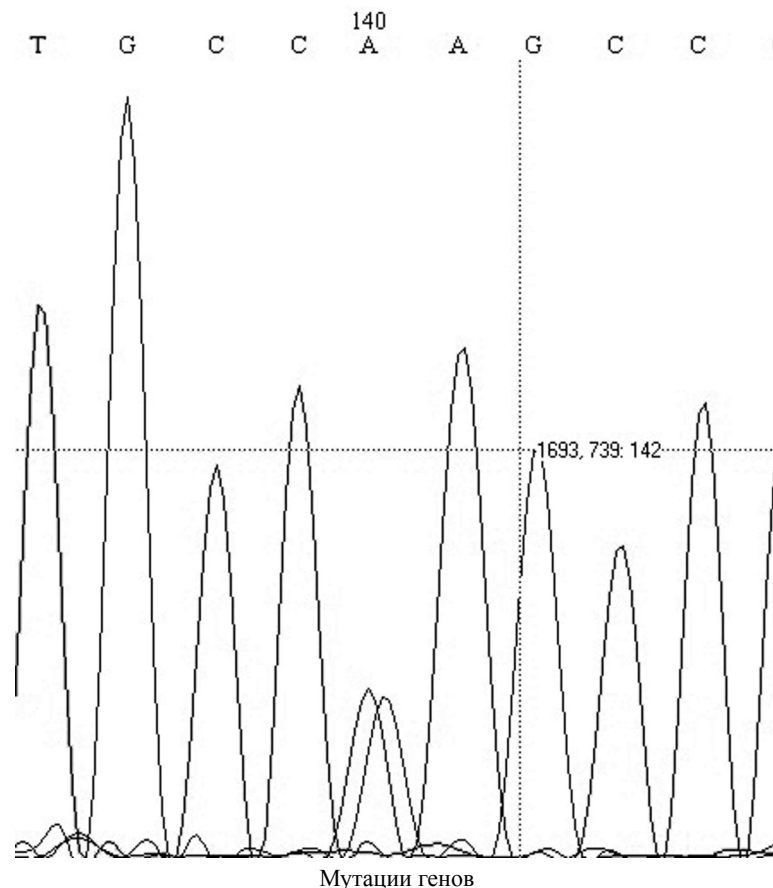
Особенностью НСД является отсутствие специфических для аутоиммунного диабета аутоантител и, напротив, частое наличие протективного для СД 1 HLA-генотипа. Характерно снижение или отсутствие инсулина и С-пептида. Важным клиническим симптомом, описываемым более, чем у половины детей с НСД, является задержка внутриутробного развития и низкий вес при рождении, объясняемый недостаточным анаболическим действием инсулина внутриутробно [4, 6]. Что касается других клинических проявлений, то они являются достаточно типичными для диабета в раннем возрасте и отражают патофизиологические процессы, запускаемые в организме

перманентной гипергликемией. У части пациентов описаны симптомы кетоацидоза, дегидратации, при поздней диагностике может развиваться кома. Однако возможно «мягкое» начало с минимумом клинических симптомов и диагностикой заболевания при случайном лабораторном исследовании. По течению выделяют транзиторный (ТНСД) и перманентный (ПНСД) диабет, причем обе формы практически неразличимы в дебюте. Некоторые авторы приводят наблюдения о более «мягком» дебюте и течении ТНСД, однако в начале заболевания довольно трудно ориентироваться на эти критерии, прогнозируя вариант НСД [6,8]. ТНСД обычно завершается через 8–12 недель, но имеет высокую (до 50%) вероятность рецидива. Причины рецидивов ТНСД, возникающих обычно в возрасте старше 12 лет и расцениваемые, как СД 2 типа, остаются неясными. Есть рекомендации расценивать ТНСД как возможный предиктор СД 2 типа у подростков и молодых взрослых [6]. В тех случаях, когда гипергликемия сохраняется длительно, диабет определяется, как перманентный, протекающий на протяжении всей жизни [8].

Наиболее частыми и изученными причинами НСД, при молекулярно-генетическом подтверждении которых возможна коррекция терапии с вероятностью улучшения гликемического контроля, являются мутации генов КАТФ-зависимых каналов – KCNJ11 и ABCC8, субстратами которых являются протеины Kir6.2 и SUR1. Для выпуска инсулина из бета-клетки необходимо АТФ-зависимое закрытие калиевых каналов, в результате чего изменяется мембранный потенциал, что определяет открытие кальциевых каналов и секрецию инсулина из бета-клетки в сосудистое русло. При активирующей мутации генов KCNJ11 или ABCC8 калиевые каналы остаются открытыми, вследствие чего инсулин, образно говоря, «заперт» внутри бета-клетки. При мутации KCNJ11 клинически в 90% отмечается ПНСД, в 10% – ТНСД. В 90% случаев мутация спонтанная, наследственность не отягощена. У большинства пациентов имеет место изолированная клиника диабета; у 20% сочетается с задержкой нервно-психического развития, эпилепсией (DEND-синдром). Это связано с экспрессией гена не только в бета-клетках, но также в мышечной и нервной тканях. В настоящее время описаны различные клинические варианты и делаются попытки и установления корреляции «генотип-фенотип». Описаны случаи умеренного DEND-синдрома с мутацией V59M гена KCNJ11 и хорошим ответом на сульфонилмочевину [9].

Мутация гена ABCC8 встречается реже. В 78% реализуется ТНСД, в остальных – ПНСД. Данный вариант НСД может сочетаться с задержкой нервно-психического развития [10].

Клинически в дебюте у трети пациентов с мутациями генов калиевых каналов описывается кетоацидоз, может не обнаруживаться С-пептид. Стартовой терапией, как и при большинстве вариантов НСД, является терапия инсулином [4, 11]. Однако в ряде исследований последних лет была установлена эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в дозах, превышающих рекомендуемые для лечения СД 2. Есть наблюдения сохранения у части больных в возрасте от 3 месяцев до 36 лет, получавших препараты сульфонилмочевины, стойкой компенсации более 1 года даже после отмены препаратов [12–16]. Более того, описан случай терапии



Мутации генов

препаратами сульфонилмочевины пациентки 37 лет с НСД во время беременности. При наступлении беременности, в связи с недостаточной изученностью действия сульфонилмочевины на развитие плода, пациентка была переведена на инсулинотерапию, однако это сопровождалось серьезным ухудшением гликемического контроля и, начиная со 2-го триместра беременности, была возвращена терапия глибенкламидом 40 мг/сут. Пациентка родила здорового ребенка с массой 3010 г, развитие которого в течение первого года жизни соответствовало физиологическому. Авторами сделано заключение о возможности назначения сульфонилмочевины, начиная со 2-го триместра беременности [17]. Эффективность перевода пациентов с НСД при идентификации мутации гена *KCNJ11* с инсулина на сульфонилмочевину отмечается в большинстве исследований [18–20]. Однако есть сообщения об отдельных мутациях *KCNJ11*, характеризующихся отсутствием ответа на терапию сульфонилмочевиной. Так, у ребенка 4 лет с НСД и DEND-синдромом, с подтвержденной мутацией C166Y гена *KCNJ11* не был достигнут адекватный гликемический контроль после перевода на глибенкламид в дозе 1,5 мг/кг в сутки, что позволило считать данный генотип резистентным к терапии сульфонилмочевиной [21]. Опубликовано наблюдение разной чувствительности к терапии сульфонилмочевиной у матери и ее дочери, больных НСД с разными подтипами мутаций *KCNJ11* [22]. Вышесказанное еще раз подчеркивает значимость изучения корреляций «генотип-фенотип», что позволяет прогнозировать не только течение заболевания, но и ответ на его терапию.

Другие варианты НСД являются более редкими. В исследовании Russo L. et.al. (2011), где были проанализированы 54 случая НСД у жителей Италии, получены

данные о частоте мутации *KCNJ11* в 50%, гена *INS* – в 19,5%, гена *ABCC8* – в 8,6% случаях. У 1 пациента (2,1%) была подтверждена гомозиготная мутация гена *GCK* [7]. Поэтому в последовательности молекулярно-генетического обследования рекомендуется, при отсутствии мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, тестировать гены *INS*, *GCK*. НСД вследствие мутации гена *GCK* следует заподозрить при нарушении толерантности к углеводам или нетяжелом СД у обоих родителей ребенка с клиникой НСД [23,24]. В настоящее время описано очень небольшое количество подтвержденных мутаций гена *GCK*. При гетерозиготном носительстве обычно диагностируется MODY-диабет, в то время как гомозиготное носительство служит причиной НСД с манифестом в первые дни жизни. Представляет интерес описание 2 новых мутаций гена *GCK* – Q98X и G261R, фенотипически проявившихся ранним дебютом диабета и задержкой роста у четырех пациентов [25]. НСД вследствие мутации гена *INS* – еще более редкий вариант, вследствие чего, по мнению ряда авторов, часто регистрируемый, как СД 1 типа. Однако есть интересные наблюдения о подтвержденных мутациях гена *INS*, проявившихся нарушением синтеза инсулина на уровне проинсулина и активацией процессов апоптоза бета-клеток, усугубивших дефицит инсулина у пациентов. Среди подтвержденных мутаций гена *INS* в 7 случаях НСД из 10 диабет манифестировал до 6 мес. жизни, у части пациентов с симптомами кетоацидоза, с быстрым падением уровня иммунореактивного инсулина [26].

Наиболее частой причиной ТНСД является нарушение импринтинга *ZAC/HIAMI* генов на локусе 6q24. Сопутствующие симптомы минимальны, в 23% – макроглоссия. В дебюте и при рецидиве проводится терапия инсулином.

Синдром Wolcott-Rallison (мутация EIF2AK3) представляет собой редкий синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. Есть сведения об описании в мировой литературе всего 17 случаев [27]. Характеризуется сочетанием СД с эпифизарной костной дисплазией (90%), остеопенией (50%), острой печеночной недостаточностью (75%), задержкой развития (80%), гипотиреозом (25%). Также характерны симптомы нарушения экзокринной функции поджелудочной железы. Возраст дебюта – чаще первое полугодие, но может быть позже. Показана терапия инсулином [27,28]. Есть мнение, что синдром Wolcott-Rallison является наиболее частой причиной НСД при близкородственном браке [29]. Возможность данного синдрома следует рассматривать у любого пациента с дебютом в первые 3 года жизни, имеющего эпифизарную дисплазию или острую печеночную недостаточность [4].

Среди наиболее редких вариантов НСД следует упомянуть НСД вследствие мутаций генов транскрипционных факторов: FOXP3 (X-сцепленный, болеют только мальчики), IPF1, HNF-1b, PTF1A. Последние 4 варианта сочетаются с аплазией или атрофией поджелудочной железы. Поэтому перед молекулярно-генетическим обследованием следует визуализировать поджелудочную железу и оценивать экзокринную функцию. Все пациенты нуждаются в заместительной терапии инсулином и, по показаниям, заместительной ферментотерапии [4, 23, 24]. Вариант мутации FOXP3 характеризуется сочетанием НСД с иммунными нарушениями, клинически проявляющимися хронической диареей, аутоиммунным тиреоидитом, атопическим дерматитом, анемией. При мутации гена IPF1, наследуемой аутосомно-рецессивно, у родителей может отмечаться диабет с дебютом в молодом возрасте. Для мутации гена HNF-1b, наследуемой аутосомно-доминантно, характерно сочетание НСД с ренальной дисплазией, а при мутации гена PTF1A, наследуемой аутосомно-рецессивно, НСД может сочетаться с серьезными неврологическими расстройствами, включая гипоплазию мозжечка.

Обобщая сказанное, можно предложить следующую последовательность диагностического алгоритма НСД. При установлении в соответствии с существующими диагностическими критериями сахарного диабета на 2 этапе следует визуализировать поджелудочную железу. В том случае, если поджелудочная железа не изменена, то следует последовательно картировать гены KCNJ11, ABCC8, INS, GCK. При выявлении гипо- либо аплазии поджелудочной железы для определения гена, подлежащего исследованию, следует предварительно проанализировать совокупность клинических синдромов. При сочетании НСД с энтеропатией и дерматитом следует искать мутацию FOXP3, при сочетании с церебральными нарушениями – PTF1A, с эпифизарной дисплазией – EIF2AK3, с аномалиями мочеполовой системы – TCF2.

В качестве собственных наблюдений приводим 2 случая НСД, впервые выявленных в текущем году.

Клинический случай 1. Ребенок С, родился от 1 беременности с угрозой прерывания в 1 и 2 триместрах беременности, 1 родов в родов в срок. Масса при рождении 2550 г, длина 50 см. В периоде новорожденности гипербилирубинемия, с первого месяца жизни на искус-

ственном вскармливании. Среди родственников больных СД нет. Брак не близкородственный. В возрасте 1 мес. при плановом обследовании выявлена гипергликемия (24–25 ммоль/л), при состоянии ребенка, по мнению родителей, не изменялось. Клинически и лабораторно отсутствовали проявления кетоацидоза. В дебюте заболевания HbA1c 7,94%, инсулин и С-пептид в плазме крови снижены, АТ к IAA, ICA – отрицательны. Была назначена инсулинотерапия – инсулин НПХ 1,4 ЕД/кг в сутки. На фоне инсулинотерапии гликемия нестабильная, сохранялись эпизоды гипер- и гипогликемии, диабет имел нестабильное течение, компенсации достичь не удавалось. В возрасте 2 мес вес ребенка 4700 г, длина 52 см. В неврологическом статусе – умеренная задержка темпов психо-моторного развития, гипертонус мышц конечностей, выраженный тремор при беспокойстве. Судорожного синдрома не отмечалось. При генетическом обследовании выявлена мутация Y330H гена KCNJ11. Учитывая подтвержденную мутацию в гене KCNJ11, пациент в возрасте 4 мес был переведен на терапию препаратами сульфонилмочевины. Однако на фоне применения препарата глибенкламид отмечалось ухудшение параметров углеводного, что явилось поводом для отмены препарата и вновь назначения инсулинотерапии. Констатирована резистентная к сульфонилмочевине форма НСД с мутацией KCNJ11.

Клинический случай 2. Ребенок Р., родился от 1 беременности путем экстракорпорального оплодотворения (у мамы 26 лет фибромиома матки, анемия средней тяжести во 2-ой половине беременности), 1 родов на сроке 39 недель – плановое оперативное родоразрешение. Брак не близкородственный. Масса при рождении 2860 г, длина 48 см. В периоде новорожденности анемия тяжелой степени, 2 гемотрансфузии. В возрасте 7 суток при случайном обследовании была выявлена гипергликемия, которая подтверждалась при последующих исследованиях (10,5–12,5 ммоль/л). Отсутствовали симптомы диабета и в целом изменения в состоянии ребенка. В дебюте заболевания HbA1c 6,5%, С-пептид и инсулин снижены (соответственно 0,61 нг/мл и 4,8 ЕД/мл). В возрасте 3 месяцев ребенок был обследован в Федеральном Центре. Психо-моторное развитие соответствовало возрасту, отмечены избыточные прибавки в весе – за 3 мес прибавил более 3 кг. Симптомы кетоза отсутствовали. Сохранялось снижение С-пептида при низконормальном уровне инсулина в плазме крови. АТ к IAA, ICA – отрицательны. Сохранялась «мягкая» гипергликемия – 12,5–13 ммоль/л, однократно подъем до 17 ммоль/л. При молекулярно-генетическом обследовании не выявлено мутаций в гене KCNJ11. Иницирована терапия инсулином НПХ в низких дозах – менее 0,5 ЕД/кг в сутки. На фоне проводимой терапии достигнута нормогликемия, сохранявшаяся в течение 2 мес. При динамическом наблюдении ребенка в возрасте 6 мес. было отмечено ухудшение метаболического контроля с эпизодами гипергликемии, потребовавшие повышения суточной дозы инсулина, перевод на схему инсулинотерапии в базис-болюсном режиме. Был констатирован перманентный сахарный диабет.

Обсуждая данные клинические случаи, следует обратить внимание, что оба ребенка имели задержку внут-

риутробного развития с последующими избыточными темпами прибавок в весе. В обоих случаях гипергликемия была диагностирована случайно, в отсутствии каких-либо заметных для родителей изменений в состоянии и поведении детей. Оба пациента имели снижение секреции инсулина в сочетании с отсутствием маркеров иммунного процесса и кетоацидоза. В первом случае диабет имел нестабильное течение в сочетании с высокой потребностью в инсулине, причем присоединение препаратов сульфонилмочевины после идентификации мутации гена КАТФ-каналов не позволило добиться большей стабилизации метаболического контроля. Выявленные же у данного пациента довольно значимые неврологические симптомы могут быть связаны как с нестабильностью гликемии с частыми эпизодами гипогликемии, так и являться частью синдромального варианта мутации KCNJ11 – iDEND-синдрома, для которого характерна негрубая неврология без развернутой клиники эпилепсии. Однако окончательное заключение возможно лишь при длительном наблюдении пациента на фоне целевого гликемического контроля. Что касается второго пациента, то, основываясь на описании подобных случаев в мировой литературе, в дебюте заболевания можно было ожидать варианта транзиторного течения НСД, однако наблюдение в динамике показало прогрессирование метаболических нарушений, что свидетельствовало о «мягком» начале перманентного неонатального диабета.

В целом, завершая данный раздел, считаем необходимым сделать следующие акценты. Определение гликемии всем новорожденным и детям первых 6 месяцев жизни должно проводиться планово, даже в отсутствие каких-либо клинических изменений состояния и поведения, так как гипергликемия в данной возрастной группе может быть бессимптомной в течение длительного периода времени. У пациентов любого возраста с нетипичным, особенно тяжелым и лабильным, течением СД необходимо проводить тщательный повторный анализ особенностей дебюта заболевания. Заслуживают внимания возраст манифеста, наличие сопутствующей патологии (особенно нервной, мочеполовой, костной систем), состояние экзокринной функции и морфологические характеристики поджелудочной железы. Молекулярно-генетическое обследование для подтверждения генетического варианта СД можно проводить в любом возрасте пациента. Это также касается изменений в проводимой терапии. Зарубежные публикации и отечественные наблюдения последних лет показывают существенную позитивную динамику у пациентов с уточненным в пубертатном или во взрослом возрасте диагнозом неонатального СД при назначении пероральных сахароснижающих препаратов (препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы, глинидов). У части таких пациентов возможна полная отмена инсулина, однако, и это подтвердило приведенное выше наблюдение, даже среди мутаций одноименных генов существует значительная гетерогенность, определяющая различия в чувствительности к пероральной сахароснижающей терапии с наличием резистентных форм.

Литература

1. Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // *Pediatric Diabetes*. – 2009. – Vol. 10, № 12. – P. 3–12.
2. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // *Сахарный диабет*. – 2009. – № 3. – С. 10–14.
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 325 с.
4. Hattersley A.T., Shield J., Njolstad P. et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // *Pediatric Diabetes*. – 2009. – Vol. 10, № 12. – P. 33–42.
5. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Neonatal diabetes // *Endocrin Reviews*. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 265–291.
6. Polak M. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms // [Электронный ресурс]. URL: <http://OJRD.com/content/2/1/12>
7. Russo L., Iafusco D., Brescianini S. et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54, № 7. – P. 1693–1701.
8. Polak M., Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus // *Fetal&Neonatal*. – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 59–65.
9. Sang Y., Ni G., Gu Y., Liu M. AV59M KCNJ11 gene mutation leading to intermediate DEND syndrome in a Chinese child // *J. Pediatr Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 24, № 9. – P. 763–766.
10. Babenko A.P., Polak M., Cave H. et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus // *New. Engl. J. Medicine*. – 2006. – Vol. 355, № 5. – P. 456–466.
11. Hattersley A.T., Ashcroft F.M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights and new therapy // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, № 9. – P. 2503–2513.
12. Sagen J.V., Raeder H., Hathout E. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, № 10. – P. 2713–2718.
13. Codner E., Flanagan S., Ellard S. et al. High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, №3. – P. 758–759.
14. Zung A., Glaser B., Nimri R., Zadik Z. Glibenclamide Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus due to, an Activating Mutation in Kir6.2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2004. – Vol. 89, № 11. – P. 5504–5507.
15. Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R. et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // *New Engl. J. Medicine*. – 2006. – Vol. 355, № 5. – P. 467–477.
16. Rubio-Cabezas O., Klupa T., Malecki M.T. Permanent neonatal diabetes mellitus—the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants // *Eur. J. Clin. Invest*. – 2011. – Vol. 41, № 3. – P. 323–333.
17. Klupa T., Kozek E., Nowak N. et al. The first case report of sulfonylurea use in a woman with permanent neonatal diabetes mellitus due to KCNJ11 mutation during a high-risk pregnancy // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95, № 8. – P. 3599–3604.
18. Xiao X., Wang T., Li W. et al. Transfer from insulin to sulfonylurea treatment in a Chinese patient with permanent neonatal diabetes mellitus due to a KCNJ11 R201H mutation // *Horm. Res.* – 2009. – Vol. 41, № 7. – P. 580–582.
19. Ting W.H., Huang C.Y., Lo F.S. et al. Improved diabetic control during oral sulfonylurea treatment in two children with permanent neonatal diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. – 2009. – Vol. 22, № 7. – P. 661–667.

20. *Al-Mahdi M., Al Mutair A., Al Balwi M., Hussain K.* Successful transfer from insulin to oral sulfonylurea in a 3-year-old girl with a mutation in the KCNJ11 gene // *Ann. Saudi. Med.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 162–164.
21. *Della Manna T., Battistini C., Radonsky V. et al.* Glibenclamide unresponsiveness in a Brazilian child with permanent neonatal diabetes mellitus and DEND syndrome due to a C166Y mutation in KCNJ11 (Kir6. 2) gene // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 52, № 8. – P. 1350–1355.
22. *Russo C., Salina A., Aloï C. et al.* Mother and daughter carrying the same KCNJ11 mutation but with a different response to switching from insulin to sulfonylurea // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, № 2. – P. 50–52.
23. *Njolstad P.R., Sovik O., Cuesta-Munoz A. et al.* Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency // *N. Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 344. – P. 1588–1592.
24. *Njolstad P.R., Sagen J.V., Bjorkhaug L. et al.* Permanent neonatal diabetes mellitus due to glucokinase deficiency- an inborn error of glucose-insulin signalling pathway // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, № 11. – P. 2854–2860.
25. *Bennett K., James C., Mutair A. et al.* Four novel cases of permanent neonatal diabetes mellitus caused by homozygous mutations in the glucokinase gene // *Pediatr Diabetes.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 192–196.
26. *Colombo C., Porzio O., Liu M. et al.* Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus // *J. Clin. Investigation.* – 2008. – Vol. 118, № 6. – P. 2148–2156.
27. *Iyer S., Korada M., Rainbow L. et al.* Wolcott-Rallison syndrome: a clinical and genetic study of three children, novel mutation in EIF2AK3 and a review of the literature // *Acta Paediatr.* – 2004. – Vol. 93, № 9. – P. 1195–1201.
28. *Brickwood S., Bonthron D., Al-Gazali L. et al.* Wolcott-Rallison syndrome: pathogenic insights into neonatal diabetes from new mutation and expression studies of EIF2AK3 // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40, № 9. – P. 685–689.
29. *Rubio-Cabezas O., Patch A.M., Minton J.A. et al.* Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 11. – P. 4162–4170.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У РОДИЛЬНИЦ С ПОСЛЕРОДОВЫМ ЭНДОМЕТРИТОМ НА ОСНОВАНИИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОТДЕЛЯЕМОГО ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ

Н.А. Коробков¹, Н.А. Осипова², И.Е. Зазерская², Т.В. Новикова²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологи им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Коробков Николай Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщины СЗГМУ им. И.И. Мечникова; *Осипова Наталья Анатольевна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ Репродукции и здоровья женщины, ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологи им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; *Зазерская Ирина Евгеньевна* – доктор медицинских наук, заведующая НИЛ Репродукции и здоровья женщины, ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологи им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; *Новикова Татьяна Васильевна* – научный сотрудник НИЛ Репродукции и здоровья женщины, ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологи им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологи им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 1997341. E-mail: naosipova@mail.ru (Осипова Наталья Анатольевна).

Резюме.

Цель. Сравнение микрофлоры полости матки здоровых и больных эндометритом родильниц для обоснования эмпирической антибактериальной терапии. **Материалы и методы.** Было обследовано 80 женщин с физиологическим течением пуэрперия и 125 женщин с послеродовым эндометритом. Посев отделяемого из полости матки у здоровых женщин производили на 3–4 день после родов, у женщин с эндометритом – при появлении первых симптомов заболевания, до начала антибактериальной терапии. Сравнительный анализ микрофлоры полости матки у здоровых родильниц и родильниц, больных эндометритом проводился методом количественной оценки обсемененности исследуемого материала. **Результаты.** Установлена полимикробная этиология послеродового эндометрита. Ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам. **Выводы.** При эмпирической антибиотикотерапии послеродового эндометрита целесообразным является применение комбинации антибактериальных препаратов, действующих на аэробную и анаэробную микрофлору; при получении результатов микробиологического исследования антибактериальная терапия должна быть скорректирована в соответствии с чувствительностью микроорганизмов к антибиотикам.

Ключевые слова: послеродовый эндометрит, антибактериальная терапии.

UTERINE CAVITY MICROBIOLOGICAL EXAMINATION FOR EMPIRIC ANTIBACTERIAL THERAPY BASIS IN POSTPARTUM ENDOMETRITIS

N.A. Korobkov¹, N.A. Osipova², I.E. Zazerskaya², T.V. Novikova²

¹ I.I. Mechnikov North-West Medical State University, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal heart, blood and endocrinology centre, Akkuratova str. 2, Saint-Petersburg, Russia, 19734. E-mail: naosipova@mail.ru (Osipova Natalya – PhD, senior researcher of the reproduction and women's health laboratory).

Abstract.

Objective. Uterine cavity microflora analysis in healthy postpartum women and in women with postpartum endometritis for empirical antibacterial therapy basis. **Design and methods:** 80 healthy postpartum women and 125 women with postpartum endometritis were involved in this study. Uterine cavity smears in healthy postpartum women were plated 3–4 days after delivery, in women with postpartum endometritis at first symptoms of disease, prior to antibacterial therapy. Quantitative analysis was used. **Results.** Postpartum endometritis has polymicrobial etiology. The leading place belongs to opportunistic microorganisms. **Conclusions.** Empirical antibiotic therapy should include aerobic and anaerobic agent; antibacterial therapy should be corrected according to sensitivity of microorganisms and results of bacteriological examination

Key words: postpartum endometritis, antibiotic therapy.

Статья поступила в редакцию 01.08.2012, принята к печати 15.08.2012.

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в акушерстве в борьбе с инфекцией, она по-прежнему играет значительную роль в структуре материнской заболеваемости и смертности [1–3].

Одной из наиболее распространенных клинических форм бактериальной инфекции в акушерстве является послеродовой эндометрит. Отечественные и зарубежные авторы отмечают, что частота его после самопроизвольных физиологических родов составляет 3–10 %, после патологически протекающих родов 10–20%, после операции кесарева сечения – 6–30% [4, 5].

Это обусловлено рядом факторов, в том числе широким использованием современных инвазивных методов диагностики и лечения, значительным увеличением частоты оперативных вмешательств при **родоразрешении**, нерациональным применением антибактериальных препаратов, приводящим к накоплению в клиниках антибиотикорезистентных видов и штаммов микроорганизмов, применением лекарственных препаратов, обладающих иммунодепрессивным действием, в том числе кортикостероидов, и т. д. [6–8].

Кроме того, изменился контингент беременных и **родильниц** – преобладают пациентки с экстрагенитальными заболеваниями, с различными формами бесплодия, **после** гормональной и/или хирургической коррекции невынашивания беременности, со смешанной вирусно-бактериальной инфекцией, относящиеся к группе высокого риска инфекционных осложнений [8–12].

Эндометрит является начальным локализованным проявлением динамически развивающегося септического процесса. Запоздалая его диагностика и нерациональное лечение могут привести к дальнейшему распространению инфекции, вплоть до возникновения ее генерализованных форм, поэтому откладывать назначение антибактериальной терапии до получения результатов микробиологического исследования не оправданно и назначать антибиотикотерапию приходится эмпирически [6, 7, 9, 16, 17].

В ранних исследованиях, посвященных изучению этиологии эндометрита, в качестве основных возбудителей этого заболевания фигурировали энтеробактерии и золотистый стафилококк [14]. С расширением технических возможностей, разработкой методик выделения облигатных анаэробов в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе эндометрита, стали чаще отмечать роль неспорообразующих анаэробов, относящихся к группе эндогенных условно-патогенных бактерий [2–4, 14, 15].

Установлено, что патогенность анаэробов повышается в присутствии факультативно-аэробных микроорганизмов, в частности кишечной палочки; наиболее тяжелые формы послеродового эндометрита обусловлены аэробно-анаэробными ассоциациями [13].

В настоящее время широко дискутируется вопрос о целесообразности бактериологических исследований при развитии гнойно-воспалительных заболеваний в полостных органах, нестерильных в норме. Так, существует мнение, что посевы отделяемого из полости матки при эндометрите не дают информации об истинных возбудителях заболевания, так как и здоровая матка в послеродовом периоде может быть заселена условно-патогенной флорой [3]. Однако данных сравнительного исследования микрофлоры содержимого матки здоровых и больных эндометритом родильниц в современной литературе мы не нашли. Имеются лишь единичные работы, причем 16–26 летней давности [13, 14], в которых бактериологическим аспектам послеродового эндометрита отведено важное место.

Большое значение в выяснении этиологической значимости условно-патогенных микроорганизмов имеет метод количественной оценки обсемененности исследуемого материала, так как логично предположить, что возбудители эндометрита с большой частотой и в большем количестве будут присутствовать в посевах отделяемого из матки при эндометрите, чем у здоровых родильниц.

Цель настоящего исследования – сравнение микрофлоры полости матки здоровых и больных эндометритом родильниц с использованием метода количественной оценки обсемененности исследуемого материала для обоснования эмпирической антибактериальной терапии.

Материалы и методы

Было обследовано 80 женщин с физиологическим течением пуэрперия (1-я группа) и 125 женщин с послеродовым эндометритом (2-я группа).

Посев отделяемого из полости матки у женщин 1-й группы производили на 3–4 день после родов, у женщин 2-й группы – при появлении первых симптомов заболевания, до начала антибактериальной терапии. Забор материала производили при помощи специального аспирационного устройства, исключающего контаминацию образцов микрофлорой влагалища и цервикального канала.

В бактериологической лаборатории готовился ряд десятикратных разведений до 10^9 , для его приготовления использовалась 1% пептонная вода. Из соответствующих разведений производился высеив на плотные питательные

среды. Для учета аэробной и микроаэрофильной флоры использовался 5% кровяной агар. Для учета энтеробактерий – агар Эндо. Для выделения стафилококков – среда ЖСА (желточно-солевой агар). Грибы рода *Candida* выращивали на агаре Сабуро, лактобактерии – MRS агар (среда Rogosa).

Облигатные анаэробы культивировали на агаре Schaedler с добавлением 5% лизированной бараньей крови или тиогликолевой среде, приготовленной на среде 199 (предварительно регенерированной).

Чашки и пробирки с посевами помещали в термостат (37 °С). Микроаэрофилы предварительно ставили в эксикатор со свечой (атмосфера CO₂). Строгие анаэробы культивировались в анаэроостате с трехкомпонентной (водород, азот и углекислый газ) смесью. По истечении срока культивирования (для каждого микроорганизма отдельные нормативы) производили учет результатов по наличию роста.

Для описания микробного пейзажа проводилась идентификация выделенных микроорганизмов, устанавливался их титр, пересчитывалось количество каждого вида на 1 мл исследуемого материала. Видовая идентификация микроорганизмов проводилась согласно приказу №535 и номенклатуре Берджи.

Результаты и обсуждение

Физиологический нуэртнерий. При исследовании обсемененности полости матки у обследованных женщин 1-й группы установлен достаточно широкий спектр условно патогенной микрофлоры представленной 129 изолятами, отнесенными к 14 различным микробным таксонам.

Отсутствие роста микроорганизмов в содержимом полости матки отмечено у 8 из 80 родильниц (10%) (табл. 1).

Идентификация микроорганизмов показала статистически не достоверное преобладание облигатных анаэробов и микроаэрофилов (46,25%) над аэробами и факультативными анаэробами (28,75%) (рис.1).

Строго анаэробная микрофлора в монокультуре была обнаружена в полости матки у 12 родильниц (15%), факультативно анаэробная у 4 (5%).

Дрожжеподобные грибы ни в одном наблюдении не определялись.

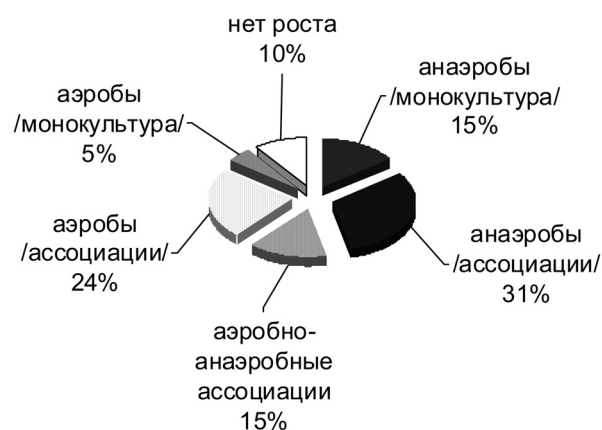


Рис. 1. Удельный вес основных групп микроорганизмов выделенных из полости матки у родильниц 1-й группы

У 56 родильниц (70%) микроорганизмы высевались в виде ассоциаций. При этом в отличие от других групп достоверно чаще наблюдались аэробно-аэробные (23,75%). Аэробно-анаэробные ассоциации выделены только у 12 (15%) родильниц.

В целом соотношение анаэробов и аэробов было примерно 2 : 1. Среднее количество микробов ассоциантов в каждом случае составило 1,9 (табл. 3).

В табл. 2 представлен видовой состав микрофлоры, выделенной из содержимого полости матки родильниц с неосложненным течением послеродового периода.

При анализе спектра микрофлоры выявлено, что среди факультативных анаэробов наиболее часто выделяли эпидермальный (20%) и сапрофитный стафилококк (15%), несколько реже эшерихии и дифтероиды (10% и 8,75%).

Из строгих анаэробов у здоровых женщин преобладали грамположительные палочки, относящиеся к сапрофитам (*Lactobaccillus* spp. – 33,75%, и *Eubacterium* spp. – 20%), а так же фузобактерии – 15%. Следует отметить бактерии рода *Peptococcus* spp. и *Bacteroides* spp., на долю которых приходилось 25% общего количества изолированных культур. Прочие виды идентифицированы с частотой менее 5%.

Чаще всего из метрoаспирата изолировались грамположительные анаэробные палочки и аэробные кокки, с явным преобладанием лактобактерий и стафилококков (33,75% и 40% соответственно) (рис. 3).

Таблица 1

Частота выделений микроорганизмов из полости матки у обследованных родильниц

Характер микрофлоры		Группы обследованных	
		1-я группа	2-я группа
Нет роста		8 (10%)	0
Рост только аэробов и/или факультативных анаэробов	Ассоциации	19 (23,75%)	15 (12%)
	Монокультура	4 (5%)	16 (12,8%)
Рост только облигатных анаэробов	Ассоциации	25 (31,25%)	30 (24%)
	Монокультура	12 (15%)	10 (8%)
Аэробно-анаэробные ассоциации		12 (15%)	54 (43,2%)

Таблица 2

Видовой состав микроорганизмов выделенных из полости матки у обследованных рожениц

Микроорганизмы	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Аэробы и факультативные анаэробы				
Грамположительные бактерии				
▪ Staph. aureus	—	—	10	8
▪ Staph. epidermidis	16	20	18	14,4
▪ Staph. saprophyticus	12	15	4	3,2
▪ Str. agalactia	-	-	5	4
▪ Enterococcus	4	5	26	20,8
▪ Corynebacterium spp.	—	—	10	8
Грамотрицательные бактерии				
• Escherichia coli	7	8,75	—	—
▪ Proteus mirabilis	8	10	11	8,8
▪ Enterobacter spp.	—	—	15	12
▪ Citrobacter spp.	4	5	6	4,8
▪ Pseudomonas aeruginosa	3	3,75	—	—
	—	—	5	4
Облигатные анаэробы и микроаэрофилы				
Грамположительные бактерии				
▪ Lactobacillus spp.	27	33,75	5	4
▪ Peptococcus spp.	12	15	39	31,2
• Peptostreptococcus spp.	4	5	52	41,6
▪ Propionibacterium spp.	3	3,75	14	11,2
▪ Eubacterium spp.	16	20	9	7,2
Грамотрицательные бактерии				
▪ Bacteroides spp.	8	10	45	36
▪ Fusobacterium spp.	12	15	10	8
▪ Veillonella spp.	—	—	15	12

Таблица 3

Частота выделения микробных ассоциаций из полости матки у обследованных рожениц

Число изолятов в посеве	1-я группа		2-я группа	
	Число посевов			
	абс.	%	абс.	%
0	6	7,5	—	—
1	15	18,75	24	19,2
2	42	52,5	51	40,8
3	17	21,25	27	21,6
4	—	—	16	12,8
5	—	—	7	5,6

Таблица 4

Общая бактериальная обсемененность содержимого полости матки (в % от числа случаев) у обследованных рожениц

Степень обсемененности, КОЕ/мл	Частота наблюдения	
	1-я группа	2-я группа
0	11,25	—
Низкая: до 9×10^3	47,5	—
Средняя: $10^4 - 9 \times 10^4$	26,25	35,2
Высокая: $10^5 - 9 \times 10^5$	8,75	24,8
$10^6 - 9 \times 10^6$	—	19,2
$10^7 - 9 \times 10^7$	6,25	4
$10^8 - 9 \times 10^8$	—	12,8
$10^9 - 9 \times 10^9$	—	4

В табл. 4 приведены данные об общей обсемененности микрофлорой полости матки.

Для оценки степени обсемененности содержимого полости матки мы использовали критерии, где низкой степени соответствовали результаты 10^2 – 9×10^3 КОЕ/мл, средней степени – 10^4 – 9×10^4 КОЕ/мл, высокой – 10^5 – 9×10^5 КОЕ/мл и выше.

У пациенток с физиологическим течением послеродового периода «стерильные» посевы и посевы с низкой степенью обсемененности составили 59%, со средней степенью обсемененности – 26%. Наиболее вероятное получение роста было в количестве $10^{3,5}$ КОЕ/мл.

У 7 родильниц уровень бактериальной обсемененности находился в пределах 10^5 – 9×10^5 КОЕ/мл (*Staphylococcus epidermidis*/ *saprophyticus*) и у 5 достигал 10^7 КОЕ/мл (*Lactobacillus* spp.). При этом ни в одном из этих случаев эндометрит не развился.

Таким образом, само выделение из полости матки родильниц микроорганизмов в большом титре еще не свидетельствует о наличии воспалительного процесса в эндометрии.

Послеродовый эндометрит. Во 2-й группе возбудители в содержимом полости матки выявлены у всех 125 пациенток. Изолированная микрофлора чаще включала ассоциации микроорганизмов микроаэрофильной, факультативно и облигатно анаэробной групп.

Микроорганизмы в виде аэробно-анаэробных ассоциаций у больных с послеродовым эндометритом встречались достоверно чаще, чем у родильниц с физиологическим пуэрперальным периодом. В состав этих ассоциаций преимущественно входил один вид аэробных и несколько видов анаэробных бактерий.

Рост ассоциаций факультативных анаэробов встречался в 12% случаев, что достоверно реже по сравнению с контрольной группой. Микробные комплексы при этом были представлены сочетаниями стафилококков с энтерококками и условно-патогенными видами семейства энтеробактерий.



Рис. 2. Удельный вес основных групп микроорганизмов выделенных из полости матки у родильниц 2-й группы

Количество микробов ассоциантов в каждом случае послеродового эндометрита колебалось от 1 до 5 и в среднем составило – 2,4 (табл. 3).

В монокультуре факультативные анаэробы выделены у 16 родильниц (12,8%), облигатные анаэробы – у 10 (8%) и *Candida albicans* – у 5 (4%).

Обращает внимание тот факт, что при послеродовом эндометрите строгие анаэробы в чистом виде высевались несколько реже, чем в контрольной группе, но в составе ассоциаций их количество было в 2 раза больше, чем факультативных, то есть они играют ведущую роль (рис. 2).

Результаты качественного состава микроорганизмов, выделенных из полости матки больных послеродовым эндометритом отображены в табл. 2.

Среди факультативных анаэробов превалировала кокковая микрофлора 2 родов: *Staphylococcus* (29,6%), *Enterococcus* (28,8%). Несколько реже высевались энтеробактерии (*Proteus mirabilis* 12%, *E. coli* – 8,8% и *Enterobacter* spp. 4,8%). При этом значительно уменьшалась частота выделения сапрофитов и малопатогенных микроорганизмов. Единственно что статистически до-

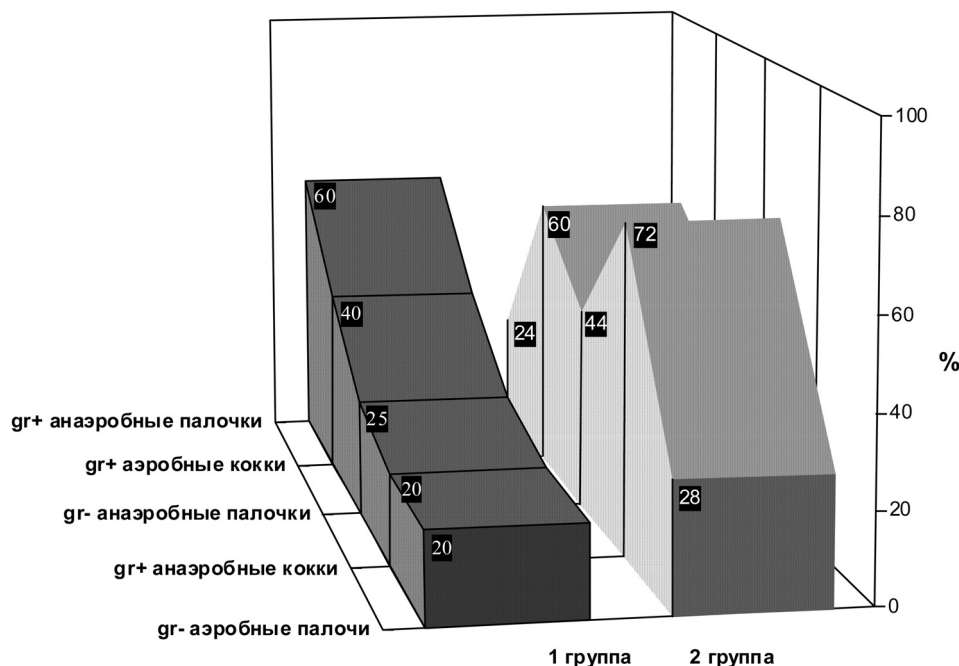


Рис. 3. Ранговая последовательность групп бактерий выделенных из полост матки у родильниц с физиологическим пуэрперием в сравнении послеродовым эндометритом

стоверно возрастало по сравнению с контрольной группой это частота выделения энтерококков (стрептококки серологической группы D) и протей.

Впервые изолируется в 4% случаев – *Pseudomonas aeruginosa*, *Str. Agalactia*, а так же в 8% – *Str. faecium* и *Staph. aureus*.

Как видно из табл. 2 среди облигатных неклостридиальных анаэробов доминируют грамположительные кокки (*Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp.) и грамотрицательные палочки (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.), при сравнительно низкой доле грамположительных палочек (*Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Lactobacillus* spp.) (рис.3).

Среди возбудителей послеродового эндометрита особое место занимают пептострептококки. Эти микробы выделены из полости матки здоровых родильниц в низких количествах, кроме того, в посевах отделяемого полости матки у женщин, больных эндометритом, пептострептококки чаще высевались как единственный ассоциант в аэробно-анаэробных комплексах, что свидетельствует о существенной этиологической роли этих бактерий.

Ассоциации таких аэробов как эпидермальный и сапрофитный стафилококк, а так же грамположительные микроаэрофильные палочки из семейства лактобактерий со строгими анаэробами не рассматривали, так как их этиологическая роль в генезе гнойно-септических заболеваний женского генитального тракта не признается большинством авторов.

Ранговая последовательность бактериальных видов при послеродовом эндометрите была следующей: *Peptostreptococcus* > *Bacteroides* > *Peptococcus* > *Enterococcus* > *Staphylococcus* > *Enterobacteriaceae* > *Veillonella*.

Для определения этиологической значимости различных видов анаэробных и аэробных бактерий, кроме частоты их встречаемости, необходимо учитывать количественную обсемененность этими бактериями полости матки (табл. 4).

Как видно из представленных данных, при послеродовом эндометрите не зарегистрированы условно стерильные высевы и низкая степень обсемененности полости матки, при этом достоверно чаще наблюдается высокий уровень ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) бактериальной обсемененности.

Анализируя степень контаминации отдельными микроорганизмами, выявлено, что у родильниц больных эндометритом аэробы в аэробно-анаэробных ассоциациях чаще не превышали среднюю степень обсемененности, только в 3 случаях Энтерококк был выделен в титре, превышающем 10^5 – 9×10^5 КОЕ/мл. Энтерококки часто были единственным аэробным видом в анаэробно-аэробных ассоциациях. Эпидермальный и сапрофитный стафилококки в 80% случаев выделялись в количестве до 10^5 КОЕ/мл. Данные виды стафилококков присутствовали в посевах как от больных эндометритом, так и от здоровых родильниц примерно с одинаковой частотой. Это свидетельствует о том, что самостоятельно *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus* не играют существенной роли в возникновении послеродового эндометрита. В тех случаях, когда из матки больных эндометритом выделялись только аэробные бактерии, их количество было 10^5 КОЕ/мл и выше.

Анаэробные микроорганизмы высевались в количестве 10^4 – 10^9 КОЕ/мл, при этом обсемененность 10^4 – 10^5 КОЕ/мл имела место, когда число анаэробных ассоциантов превышало 2, меньшему числу ассоциантов соответствовала большая степень обсемененности (10^6 – 10^9 КОЕ/мл). В посевах, где были обнаружены только облигатные анаэробы, в 70% случаев они были выделены в количестве 10^6 – 10^9 КОЕ/мл, в 30% 10^4 – 10^5 КОЕ/мл. Бактероиды чаще высевались в высоком титре (от 10^5 КОЕ/мл и выше). Пептострептококки при послеродовом эндометрите в количестве, меньше чем 10^5 КОЕ/мл не обнаруживались.

Обращает на себя внимание, что для развития эндометрита с моновозбудителем количество только анаэробов или только аэробов в матке должно быть выше, чем при наличии их в ассоциациях.

В среднем у родильниц с эндометритом получение роста было в количестве $10^{5.5}$ КОЕ/мл (табл.4).

Таким образом, установлена полимикробная этиология послеродового эндометрита. Ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам: энтерококкам, энтеробактериям (преимущественно *Enterococcus faecalis* и *Proteus mirabilis*) и неспорообразующим анаэробам (преимущественно – *Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroides* spp.), находящимся в матке в большинстве случаев в массивном количестве в виде аэробно-анаэробных ассоциаций.

Антибактериальная терапия является основным компонентом лечения послеродового эндометрита и должна отвечать следующим принципам рациональной антибиотикотерапии [5,16–20]:

- антибиотики должны назначаться с учетом чувствительности выделенного возбудителя
- доза антибиотика должна обеспечивать необходимую концентрацию в очаге инфекции
- при назначении антибиотика необходимо учитывать возможность грудного вскармливания

Таким образом, исходя из данных микробиологического исследования отделяемого из полости матки и данных литературы относительно современных принципов ведения родильниц с послеродовым эндометритом, целесообразно использовать следующие схемы антибактериальной терапии:

Основная схема:

Ампициллин/сульбактам 1.5 г $\times$ 4 раза в сутки в/в капельно

Цефтриаксон 2 г $\times$ 1 раз в сутки в/в капельно + Метронидазол 500 мг $\times$ 3 р/сут в/в капельно (при предшествовавшей антибиотикопрофилактике ампициллином/сульбактамом 1,5 г в/в струйно во время кесарева сечения или ручного обследования полости матки).

Резервная схема:

Инванз 1 г в/в/капельно

Продолжительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 7–10 дней. Перед началом антибактериальной терапии производится забор отделяемого из полости матки для бактериологического исследования, при выделении возбудителя – определение чувствительности к антибиотикам для проведения в дальнейшем этиотропной терапии.

Показания к смене антибиотика являются: отсутствие положительной динамики по данным клинико-ла-

бораторного обследования (уровень лейкоцитов более 12×10^9 , нейтрофилов более 10%, превышение нормальных значений С-реактивного белка более чем в 10 раз, увеличение уровня прокальцитонинового теста более чем на 30%) через 48 часов от начала антибиотикотерапии, нежелательная лекарственная реакция, в том числе аллергия, получение результатов посевов (подбор антибиотикотерапии с учетом чувствительности)

К критериям отмены антибиотикотерапии относятся: санация очага инфекции, нормализация температуры тела в течение 2–3 суток, отсутствие признаков системного воспаления, отсутствие патологического отделяемого из половых путей. При этом сохранение отдельных лабораторных изменений или субфебрильная температура тела не являются абсолютными критериями к продолжению антибактериальной терапии.

Таким образом, эндометрит – полимикробное заболевание, которое может быть вызвано условно-патогенными бактериями. Основными возбудителями эндометрита после самопроизвольных родов и **кесарева сечения** являются условно-патогенные аэробные и анаэробные бактерии, составляющие нормальную (индигенную) микрофлору нижних половых путей женщины, целесообразным при эмпирической антибиотикотерапии послеродового эндометрита является применение комбинации антибактериальных препаратов, действующих на аэробную и анаэробную микрофлору; при получении результатов микробиологического исследования антибактериальная терапия должна быть скорректирована в соответствии с чувствительностью микроорганизмов к антибиотикам.

Литература

1. Абрамченко В.В. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. – СПб.: Спецлит, 2005. – С. 459
2. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Хаджиева Э.Д. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 459 с.
3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-Х, 2004. – 176 с.
4. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Старкова Т.Г., Рыбин М.В. Физиология и патология послеродового периода. – М.: Издательский Дом «Династия», 2004. – 120 с.
5. Gibbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. – USA, 2003. – 150 p.
6. Аль-Халаф С.Е., Кутенко А.Н. Послеродовый эндометрит. Оптимизация лечения // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 16–20.
7. Баев О.Б., Старкова Т.Г., Буданов П.В. Профилактика инфекционных осложнений у родильниц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4. – № 3.
8. Клинические акушерские протоколы. Институт здоровья семьи. Проект «Мать и дитя». Изд. 3-е, переработанное. – С. 131–136.
9. Клинические рекомендации // Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2006. – Вып. 2. – 539 с.
10. Кулаков В.И. Эндометрит после родов. – М.: Радуга, 2001. – С. 29.
11. Тютюник В.Л., Гуртовой Б.Л. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения // РМЖ. – Т. 10, № 18. – 2002.
12. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовый период. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 271 с.
13. Терентьева Т.А., Аккерман Л.И. Качественная и количественная характеристика микрофлоры родовых путей родильниц с осложненным послеродовым периодом // Акушерство и гинекология. – 1979. – № 1. – С. 40–44.
14. Соколова И.Э., Воропаева С.Д., Пашков Е.П. Роль неспорообразующих анаэробных бактерий в этиологии послеабортного и послеродового эндометрита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1989. – № 5. – С. 21–25.
15. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания, передающиеся половым путем. – СПб.: Левша, 2004. – 244 с.
16. Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии, неонатологии // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 3–14.
17. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Чилова Р.А., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия (пособие для врачей). – М., 2006. – С. 42.
18. Abouzahr C., Aaahman E., Guidotti R. Puerperal sepsis and other puerperal infections. In Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies, eds. CJL Murray and AD Lopez WHO 1998.
19. Managing puerperal sepsis. Education material for teachers of midwifery WHO. 2008.
20. Managing puerperal sepsis. SLCOG National Guidelines.

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ВЫХАЖИВАНИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Д.Н. Сурков¹, Д.О. Иванов², А.И. Оболонский¹, О.Г. Капустина¹

¹ Областная детская клиническая больница, г. Днепропетровск, Украина

² Федеральный Центр Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия

Сурков Денис Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных с блоком субинтенсивного лечения для недоношенных и больных новорожденных Коммунального предприятия «Областная детская клиническая больница», г. Днепропетровск, Украина, главный внештатный детский анестезиолог Главного управления здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации Украины; Иванов Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Оболонский Алексей Иванович – врач детский анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы; Капустина Оксана Григорьевна – врач детский анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы.

Контактная информация: Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия, 197342. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович).

Резюме.

В статье отражены подходы к минимально инвазивной заместительной сурфактантной терапии, неинвазивной респираторной поддержке, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии, диагностике и терапии гемодинамически значимого боталлова протока, снижения частоты катетер – ассоциированных инфекций, организации лечебно-охранительного режима у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, неинвазивная вентиляция, бронхолегочная дисплазия, боталлов проток, катетер – ассоциированные инфекции, лечебно-охранительный режим

MINIMUM INVASIVE THERAPY IN NURSING OF PREMATURE NEWBORNS

D.N. Surkov¹, D.O. Ivanov², A.I. Obolonsky¹, O.G. Kapustina¹, D.G. Volkov¹

¹ Dnepropetrovsk Regional Children's Hospital, Dnepropetrovsk, Ukraine

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint- Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal heart, blood and endocrinology centre, 2 Akkuratova str., Saint- Petersburg, Russia, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitri O. Ivanov – DM, director of the Institute of perinatology and pediatrics of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre.).

Abstract.

The article reflects modern definitions of decreasing for aggression in preterm intensive care, minimal invasive surfactant therapy (MIST), non-invasive respiratory support, chronicle lung disease treatment and prevention, diagnostics and treatment for hemodynamically significant ductus arteriosus (HSDA), dimension of the rate of central line –associated bloodstream infections (CLABSI), gentle environmental conditions.

Key words: preterm newborns, MIST, non-invasive respiratory support, chronicle lung disease, HSDA, CLABSI, environmental conditions.

Статья поступила в редакцию 26.06.2012, принята к печати 01.07.2012.

С развитием технологий выхаживания глубококондоношенных новорожденных особое внимание уделяется малоинвазивным и неинвазивным методам терапии. Первоначальная задача повысить выживаемость у глубоко-

кондоношенных новорожденных трансформировалась в повышение качества жизни и уменьшение инвалидности у выживших младенцев. Задача достичь цели с минимальными потерями и максимальным результатом

вынуждает искать новые перспективные пути снижения агрессивности лечебных мероприятий, приводящих к повышению качества лечения. На современном этапе наиболее приоритетным направлением в выхаживании недоношенных является поиск и внедрение в широкую практику методик, снижающих инвазивность проводимой терапии или являющихся малоинвазивными. К ним относятся:

Минимально инвазивная заместительная сурфактантная терапия.

Постоянный поиск дифференцированного подхода к лечению РДС у недоношенных привел к широкому распространению в Европе и США методов InSurE и, в последнее время, MIST [1].

InSurE (Intubation – Surfactant – Extubation) предполагает интубацию – введение сурфактанта – непродолжительную искусственную вентиляцию легких и последующую экстубацию трахеи в первые 15–20 минут после рождения. Данный метод применяется во многих роддомах и неонатальных клиниках и позволяет снизить количество дней респираторной терапии, уменьшить баро- и волюмотравму у недоношенных с СДР. InSurE предполагает инвазивное вмешательство, связанное с интубацией трахеи [2, 3].

MIST (минимально инвазивная сурфактантная терапия) является логическим развитием InSurE в направлении наиболее индивидуализированного подхода к выбору тактики оказания помощи в родильном зале недоношенным новорожденным с дыхательными расстройствами. Сразу после рождения недоношенному ребенку 2 минуты проводится неинвазивная вентиляция NeoPuFF через лицевую маску, при необходимости ребенок переводится на СРАР терапию [4]. На фоне проведения назально-фарингеального СРАР под прямой ларингоскопией в трахею вводится тонкий желудочный зонд или сосудистый катетер 16G (рис. 1), через который проводится эндотрахеальное болюсное введение сурфактанта. Затем зонд или катетер извлекается и продолжается СРАР терапия. [5, 6].

На рисунке представлен сосудистый катетер 16 G, через который возможно введение сурфактанта при MIST терапии. Катетер имеет наружный диаметр 1,7 мм. Он имеет полужесткую структуру, позволяющую ввести его непосредственно в голосовую щель без использования дополнительных проводников. Внизу для сравнения приведена эндотрахеальная трубка с просветом 2,5 мм, имеющая наружный диаметр 3,5 мм.

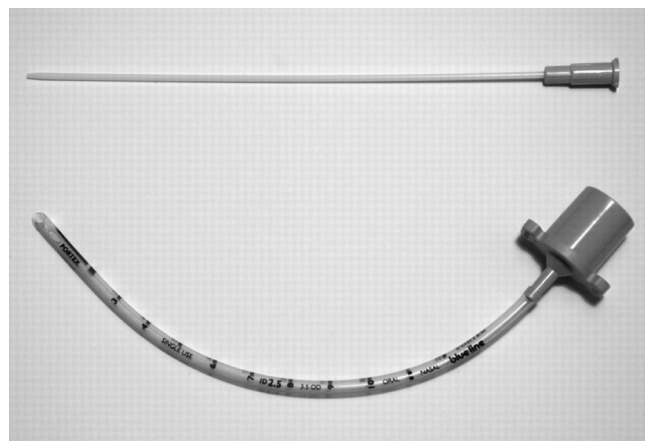


Рис. 1. Катетер для MIST терапии.
(Dargaville P.A. et al., 2011) [5]

В случае нарастания дыхательных расстройств, несмотря на проведение nCPAP, и невозможности быстрого и безопасного введения сурфактанта в трахею через голосовую щель, возможна трансформация в MIST с интубацией: назофарингеальная трубка, через которую проводилось nCPAP, продвигается глубже, и ею же выполняется интубация трахеи. Сурфактант вводится эндотрахеально (100–200 мг/кг) через укороченный желудочный зонд, заведенный в эндотрахеальную трубку. При необходимости возможно повторное введение сурфактанта через 6–8 часов.

Согласно современным реанимационным стратегиям, уже к 5 минуте жизни необходимо определиться, сохраняются ли у новорожденного дыхательные расстройства, нуждается ли он в терапии MIST или InSurE с последующей ИВЛ, nCPAP или без. В любом случае ребенок к 10 минуте должен быть респираторно стабилен. Подобная тактика позволяет уменьшить количество интубаций и предупредить использование без необходимости сурфактанта у недоношенных новорожденных с минимальными дыхательными расстройствами [7]. При этом стирается в какой-то степени граница между профилактическим и лечебным введением сурфактанта, поскольку последнее основывается не на формализованных показаниях (прежде всего гестационный возраст), а на клинической оценке степени тяжести дыхательных расстройств у каждого конкретного ребенка. Эффективность MIST-терапии представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ применения MIST-терапии у недоношенных новорожденных (Dargaville P.A. et al., 2011) [5]

Группы	MIST	Контроль	MIST	Контроль
Гестационный возраст, нед.	25–28	25–28	29–34	29–34
Количество детей в группе	n = 11	n = 29	n = 14	n = 144
Интубированы <72 часов	3 (27%)	17 (59%)	0 (0%)	22 (15%)
Сурфактант после интубации	1 (9%)	16 (59%)	0 (0%)	23 (16%)
Интубированы в любом сроке	6 (55%)	20 (69%)	0 (0%)	23 (16%)
Пневмоторакс	1 (9%)	6 (21%)	0 (0%)	26 (18%)
Терапия ОАП индометацином	5 (45%)	11 (38%)	1 (7%)	7 (4,9%)
БЛД у выживших	3/10 (30%)	4/26 (15%)	0 (0%)	1/142 (0,7%)
ВЖК (всего)	2 (18%)	7 (24%)	1 (7%)	11 (7,6%)
ВЖК 3–4 ст.	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	4 (2,8%)
Ретинопатия >2 стадии	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)
Умерло	1 (9%)	3 (10%)	0 (0%)	2 (1,4%)

Неинвазивная вентиляция

В течение последних лет наметились устойчивые тенденции при проведении искусственной вентиляции легких у новорожденных:

1. Практически полный отказ от нетриггированной вентиляции с максимальным акцентом на сохранение спонтанного дыхания пациента;

2. Особое внимание к предупреждению повреждения легких из-за нерационального выбора параметров ИВЛ;

3. Временный отказ от стремления к нормализации газообмена и других показателей гомеостаза в пользу так называемых стресс-норм («пермиссивная гиперкапния» и др.). [8]

4. Применение неинвазивной вентиляции вместо традиционной СРАР терапии [8, 9].

Раннее применение неинвазивной вентиляции у младенцев ≤ 1250 г способствует снижению смертности и частоты БЛД (43% против 67% в группе контроля). [9] Стратегии неинвазивной вентиляции с использованием постоянного положительного давления в дыхательных путях (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP) и перемежающаяся назальная вентиляция с положительным давлением (Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation, NIPPV) позволяют существенно снизить частоту осложнений респираторной терапии у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [2, 8]. Синхронизированная перемежающаяся назальная вентиляция (Synchronized Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation, SNIPPV) представляет собой методику неинвазивной дыхательной поддержки, когда комбинируется СРАР с периодически триггированными аппаратными вдохами. Изначально SNIPPV применялась как метод лечения апноэ недоношенных. Использование SNIPPV снижает количество реинтубаций в сравнении с высокопоточной назальной респираторной поддержкой с положительным давлением в дыхательных путях (Hi-Flow CPAP) [8, 9].

Профилактика и лечение БЛД на ранних этапах

Респираторный дистресс-синдром (РДС) и его последствия, в частности, бронхолегочная дисплазия (БЛД), являются наиболее частыми вариантами поражения органов дыхания у недоношенных новорожденных. Несмотря на широкое применение стероидов в дородовом периоде и заместительную терапию сурфактантами при РДС, в США с 1985-89 гг. по 2005-2006 гг. число БЛД выросло в 1,6 раза, не произошло существенного снижения инвалидности. Сроки лечения в ОИТН сократились в среднем с 66 до 54 дней. Количество детей, выписанных домой на кислородотерапии удвоилось с 16 до 32%. [10]

Профилактика и более раннее начало лечения БЛД предполагает:

1. Диагноз БЛД выставляется уже со 2-й недели жизни, что дает возможность начинать комплексное лечение, а степень тяжести БЛД определяется по достижению 36 недель постконцептуального возраста. [11].

2. Применение ингаляционных стероидов со 2-ой недели жизни, в частности, если ребенок еще на ИВЛ. [11, 12].

3. Ступенчатый курс дексаметазона для более ранней экстабации (0,075 мг/кг каждые 12 часов – 3 дня, затем 0,05 мг/кг каждые 12 часов – 3 дня, затем по 0,025 мг/кг каждые 12 часов – 2 дня и по 0,01 мг/кг каждые 12 ча-

сов – еще 2 дня). Необходимо отметить, что не доказана эффективность дексаметазона при лечении БЛД, но он успешно используется для отлучения детей от ИВЛ [13].

4. Ограничение объема вводимой жидкости (40–50 мл/кг/сутки в первые 3-е суток жизни и не более 100–120 на 14 сутки жизни) [14].

5. Мочегонные средства: спиролактон, фуросемид (после 2-ой недели жизни) [15, 16]. Подобная тактика не снижает распространенности собственно БЛД, но позволяет снизить долю тяжелых форм по данным разных авторов с 18% до 11% [13].

6. Раннее закрытие гемодинамически значимого артериального протока [14].

Гемодинамически значимый артериальный проток. Консервативная терапия закрытия в ранние сроки

55–65% новорожденных с массой тела менее 1500 г, требующих вентиляционной поддержки, имеют гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ОАП) [14, 17, 18]. Гемодинамически значимый ОАП увеличивает риск развития БЛД у недоношенных < 32 недель гестации. Процент развития БЛД у младенцев с массой тела при рождении < 750 г, у которых гемодинамически значимый ОАП после неудачной медикаментозной терапии был закрыт хирургическим клипированием, был ~ в 3 раза выше по сравнению с теми детьми, которые получали только медикаментозную терапию закрытия ОАП. Младенцы с первичным хирургическим клипированием имели риск БЛД в > 2 раза выше, чем те, которые получали лишь медикаментозную терапию закрытия ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) (индометацин или ибупрофен). Применение медикаментозной терапии не влияло на риск развития БЛД при многовариантном анализе. Авторы исследования Madan J.C. et al. (2006) пришли к выводу, что у младенцев с весом < 1000 г и гемодинамически значимым ОАП, пролеченных с ранним или поздним хирургическим клипированием, выше риск неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных результатов по сравнению с теми детьми, которые лечились только ингибиторами ЦОГ [19].

Не выявлено значительных различий между фармакологическим и хирургическим закрытием ОАП в отношении смертности, частоты БЛД, ВЖК и сепсиса у недоношенных (Korbmacher B. et al. 2004) [20]. Не выявлено преимуществ ибупрофен/индометацин (Teixeira L.S., McNamara P.J. 2006) [21].

Резюмируя все вышеперечисленное: основная тенденция в терапии закрытия гемодинамически значимого ОАП – закрыть проток как можно раньше и, по возможности, медикаментозно.

Мы предлагаем следующий алгоритм:

1. Рутинное доплерографическое ЭхоКГ исследование всех недоношенных в первые сутки жизни. [17].

2. Если обнаружен ОАП, необходимо определить его гемодинамическую значимость. Критерии гемодинамически значимого ОАП [21, 22] следующие:

– Системная гипоперфузия (гипотензия, лактацидоз, олигурия, ПВЛ, НЭК, сепсис)

- ОАП > 1,5 мм через 30 часов после рождения
- Кровоток в верхней полой вене < 40 мл/кг/мин. (коррелирует с высоким риском ВЖК)
- Отношение размера ЛП/Ао > 1,5 и легочного кровотока к системному Qp/Qs > 1,5
- Низкий кровоток в передней мозговой артерии и/или нисходящей аорте с RI > 0,90 и/или появление ретроградного кровотока в диастолу

3. Медикаментозное контролируемое закрытие гемодинамически значимого ОАП:

3.1. ЭхоКГ + Допплер контроль в динамике в первые 2–3 суток жизни.

3.2. Ограничение инфузии до 20–40 мл/кг/сут. [14, 23].

3.3. Добутамин 5–20 мкг/кг/мин. под контролем кровотока в передней мозговой артерии и/или в верхней полой вене [14, 23].

3.4. Индометацин – 3 дозы по 0,1 мг/кг, затем при неэффективности – 3 дозы по 0,2 мг/кг с паузами по 12 ч.; после эхокардиографического контроля при необходимости лечение продолжить дальше с повышением дозы: 0,4 мг/кг 2 раза каждые 12 часов, дальше 0,6 мг/кг 2 раза каждые 12 часов, при необходимости до 1 мг/кг под контролем ЭхоКГ [15].

3.5. При неэффективности индометацина – ибупрофен в стартовой дозе 10 мг/кг, далее по 5 мг/кг каждые 24 ч. [9, 23, 25].

3.6. Мочегонные препараты: спиронолактон, фуросемид [14, 23]

3.7. При ОАП > 3,0–3,5 мм у недоношенных < 1000 г – хирургическое закрытие на 7–10 сутки жизни.

3.8. При ОАП 1,5–2,5 мм и отсутствии НЭК, сепсиса, положительной респираторной динамике – выжидательная тактика до 14–15 суток, возможен второй курс индометацина 0,4–0,6–1,0 мг/кг до 7 сут. или ибупрофена [24, 26].

Таким образом, современные тенденции в терапии гемодинамически значимого ОАП следующие:

А) Оптимально гемодинамически значимый проток у глубоко недоношенных новорожденных должен быть закрыт в первые 7 суток жизни.

Б) Если медикаментозная терапия гемодинамически значимого ОАП не эффективна, показано клипирование протока на 7–10 сутки жизни.

В) Современные терапевтические стратегии позволяют снизить необходимость хирургического закрытия до 2–3% от общего числа гемодинамически значимого ОАП у глубоко недоношенных новорожденных с ОНМТ [14, 19, 25].

Снижение степени инвазии и частоты катетер-ассоциированных инфекций при выборе сосудистого доступа для проведения парентерального питания

Максимально раннее энтеральное питание. На современном этапе стремление к проведению раннего трофического питания может быть реализовано следующими способами:

А) При наличии у матери материнского молока, а также при отсутствии у матери острых и не санированных хронических очагов инфекции – минимальное трофическое питание материнским молоком. В дальнейшем при достаточно устойчивом энтеральном питании в материнское молоко добавляются фортификаторы.

Б) При отсутствии возможности кормить материнским молоком в настоящее время на смену глубоким гидролизатам проходят низкоосмолярные, низко- или безлактозные полностью расщепленные аминокислотные смеси (Neocate infant, Sineale и др.). Такие смеси позволяют полноценно и в наиболее ранние сроки обеспечить необходимое минимальное трофическое питание без традиционных осложнений со стороны кишечника. Устойчивое энтеральное питание аминокислотными смесями в дальнейшем предполагает переход на глубокие гидролизаты белка (Alfare, Pepti-Junior, Pregestimil, Nutramigen, Humana-NA, Frisoper, др.) и, в конечном итоге, на специальные смеси с низкой осмолярностью и высоким калоражем, либо на низколактозные смеси при лактозной недостаточности (Al-110, Portagen, Nutrilon низколактозный, Humana-HN, Humana-HN + MCT, др.).

Раннее и успешное начало энтеральных кормлений позволяет существенно уменьшить частоту НЭК и сепсиса [27–29], быстрее снижает зависимость от полного парентерального питания и уменьшает, таким образом, длительность использования центрального венозного катетера. Все в целом существенно снижает риск возникновения и развития инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных.

С первых суток жизни, проводимую инфузионную терапию у детей с ОНМТ фактически необходимо расценивать как полное парентеральное питание. Для проведения полноценного парентерального питания, а также для введения инотропов (допмин, добутамин) в высоких дозах (10 мкг/кг/мин и выше) очевидна необходимость катетеризации центральной вены в первые сутки жизни [15]. Рассмотрим возможные варианты катетеризации центральных вен:

А) Катетеризация пупочной вены силиконовыми или полиуретановыми катетерами с высоким стоянием в нижней полой вене (на уровне диафрагмы – при УЗИ и рентгенконтроле). Использование пупочных катетеров зачастую осложняется явлениями пареза кишечника, при постановке высокая вероятность катетеризации печеночной вены, хотя согласно рекомендации CDC (Center for Disease Control and prevention) 2011 года [26], при отсутствии инфекции, тромбоза и др. осложнений пупочный катетер может находиться в вене до 1 месяца без необходимости его рутинной замены.

Б) Катетеризация PICC lines (peripheral inserted central catheter) – с первых суток жизни – обеспечение центрального венозного доступа в асептических условиях под общей анестезией путем катетеризации верхней и нижней полой вены силиконовым или полиуретановым катетером 24G (2F) через периферическую вену. PICC line может стоять 1,5–2 месяца без признаков воспаления, пригоден для проведения полноценного парентерального питания и введения вазоактивных препаратов. Ограничения: непригодны для трансфузии препаратов крови и забора проб крови на анализы [26].

В) Катетеризация центральных вен (подключичные, бедренные) по Сельдингеру чревато большим количеством сопутствующих осложнений (пневмо- и гидроторакс, пневмо- и гидроперикард, синдромами тромбоза верхней полой вены и др.), т. е. расценивается как крайне

инвазивная агрессивная манипуляция и у глубоко недоношенных с ОНМТ практически не применяется. Постановка PICC line наименее травматична, наименьшее количество осложнений (при УЗИ и рентген контроле нахождения катетера) [26].

Парентеральное питание проводится с обеспечением максимального калоража до 120–150 ккал/кг/сут. [15, 30]:

1. Углеводы, начиная с 5–6 мг/кг/сут. с первых суток жизни под контролем уровня гликемии, глюкозурии и кетонурии [12].

2. Аминокислоты с первых суток жизни, начиная с 2,0–3,0 г/кг/сут в 1-й день жизни, и увеличивая по 0,5 г/кг/сут белка до 4,5 г/кг/сут.

3. Жиры со 2-го дня жизни 0,5 г/кг/сут., увеличивают ежедневно на 0,5 г/кг/сут до 3–4 г/кг/сут.

Лечебно-охранительный режим. Седация и обезболивание. Создание и поддержание зоны комфорта

Проводится оценка боли и глубины седации по стандартным шкалам Comfort Pain Scale, UMSS и Ramsey Sedation Scale, что учитывает жизненные параметры, метаболические параметры (стрессовые гормоны, уровень сахара в крови, кислотно-щелочной баланс, анализ газов крови), мимика, мышечный тонус, положение тела, плач.

Создание и поддержание зоны комфорта [15]:

1. Избегать громких и резких звуков, соблюдение тишины в палате. Монотонные низкочастотные тоны.

2. Затемнением палаты, кювета.

3. Все манипуляции (взвешивание, санация, пункции и др.) только по показаниям – отказ от плановых манипуляций.

4. Местные обезболивающие препараты – при пункции, катетеризации периферических вен – крем EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics).

5. Глюкоза 20% по 2–3 капли в рот при беспокойстве.

6. Укладка в «гнездо», использование при возможности метода «кенгуру».

7. Раннее сосание.

8. ВЧО ИВЛ, ВИВЛ с «жесткими» параметрами только на фоне седации: морфин (нагрузочная доза 150 мкг/кг в 1-й час, затем поддержание 10–20 мкг/кг/час внутривенно) и аналоги.

Применение и внедрение в широкую практику современных неинвазивных технологий позволит не только повысить выживаемость среди глубоко недоношенных новорожденных, но и улучшить качество жизни, уменьшить количество осложнений неонатального периода, снизить количество тяжелых форм БЛД, энтероколита, сепсиса, уменьшить проявление неврологического дефицита среди данной группы младенцев.

Литература

1. Dargaville P.A. OPTIMIST-A. Multicentre randomized controlled trial of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation on continuous positive airway pressure. // [Электронный ресурс] URS: 2011 <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000916943.aspx>.

2. Cherif A. Hachani C., Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants // Am. J. Perinatol. – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 647–652.

3. Dani C., Berti E., Barp J. Risk factors for INSURE failure in preterm infants // Minerva Pediatr. – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 19–20.

4. Finer N.N., Carlo W.A. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // NEJM. – 2010. – № 362. – P. 1970–1979.

5. Dargaville P.A., Aiyappan A. Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on CPAP // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2011. – № 96. – P. 243–248.

6. Dargaville P.A., Aiyappan A., Cornelius A. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2011. – № 96. – P. 243–248.

7. Fuchs H., Lindner W., Leiprecht A. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2011. – № 96. – P. 343–347.

8. Bhandari V. Using early (S)NIPPV, with or without surfactant administration, especially in the youngest infants at the highest risk for adverse outcome // J. Perinatol. – 2010. – № 30. – P. 505–515.

9. Паршин Е.В., Кушнерик Л.А., Блинов С.А. Диагностическая и прогностическая роль показателей глубокой картины кислородного статуса артериальной крови у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с респираторным дистресс синдромом недоношенных // Детская медицина Северо-Запада. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 41–46.

10. Bode M.M., D'Eugenio D.B., Forsyth N. Outcomes of extreme prematurity. A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart // Pediatrics. – 2009. – № 124. – P. 866–874.

11. Blackmon L.R., Bell E.F., Engle W.A. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants // Pediatrics. – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 330–338.

12. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 68–92.

13. Schmidt B., Roberts S., Fanaroff A. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) // The Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol. 148, № 6. – P. 713–714.

14. Gien J. Controversies in the management of patent ductus arteriosus // NeoReviews. – 2008. – № 9. – P. 477–482.

15. Bosk A. Aspects of care for very low birth weight preemies <1500 g // NICU Local Protocol. – 2011. – Diakonissen-Stiftungen-Krankenhaus, Spreyer.

16. Козлова Е.М., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Острая почечная недостаточность у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 53–69.

17. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 57–65.

18. Прийма Н.Ф., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Ультразвуковая диагностика дефектов мышечной части межжелудочковой перегородки (Толчинова-Роже) // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 5–11.

19. Madan J.C. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, – № 2. – P. 674–681.

20. Korbacher B. Management of the persistent ductus arteriosus in infants of very low birth weight: early and long-term results // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2004. – № 3. – P. 460–464.

21. Teixeira L.S., McNamara P.J. Patent ductus arteriosus ligation and post-operative hemodynamic instability: case report and framework for enhanced neonatal care // Acta Paed. – 2006. – № 95. – P. 394–403.

22. Logan J.W., O'Shea T.M., Allred E.N. Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among

extremely low gestational age newborns // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2011. – № 96. – P. 321–328.

23. *Laughon M., Bose C., Allred E.N.* Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 114–120

24. *Dani C., Vangi V., Bertini G.* High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study // Clinical Pharmacology Therapeutics. – 2011. – doi:10.1038/clpt.2011.284.

25. *Gokmen T., Erdevi O., Altug N.* Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus // Journal of Pediatrics. – 2011 – Vol. 158, № 4. – P. 549–554.

26. *Richards J., Johnson A., Fox G., Campbell M.* A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants // Pediatrics. – 2009. – № 124. – P. 287–293.

27. *El-Dib M., Narang S.* Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants // Journal of Perinatology. – 2011. – № 31. – P. 183–187.

28. *Иванов Д.О.* Неврологические нарушения у недоношенных детей, перенесших инфекционно-септический процесс в неонатальный период // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 69–73.

29. *Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Петрова Н.А.* Показатели клинического анализа крови у новорожденных, заболевших неонатальным сепсисом // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 41–52.

30. *Vogt H., Lindström K., Brebøck L., Hjern A.* Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study // Pediatrics. – 2011. – № 127. – P. 1052–1059.

ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ ПРИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ

Н.Ф. Прийма^{1,2}, И.А. Комолкин¹, Комиссаров И.А.¹, О.П. Афанасьев¹, В.В. Попов¹, Д.В. Щеголев¹

¹ Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая Медицинская Академия, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Николай Федорович Прийма – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии новорожденных; *Игорь Александрович Комолкин* – кандидат медицинских наук, кафедра хирургических болезней детского возраста; *Игорь Алексеевич Комиссаров* – кандидат медицинских наук, кафедра хирургических болезней детского возраста; *Ардан Петрович Афанасьев* – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней детского возраста; *Валерий Витальевич Попов* – кандидат медицинских наук, кафедра гистологии и эмбриологии.

Контактная информация: НИЛ физиологии и патологии ФБГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: nikpriima@rambler.ru (Прийма Николай Федорович).

Резюме. Эхокардиографическое исследование выполнено 77 детям в возрасте от 4 до 18 лет с воронкообразной деформацией грудной клетки второй и третьей степеней. Исследование проводилось по стандартным методикам. При обследовании выявлены изменения со стороны сердца. У 35 детей изменилась форма правого желудочка. В двух случаях отмечено изменение геометрии правого предсердия. Была изучена подвижность межжелудочковой перегородки. В 5 случаях выявлен гипокинез, в 6 случаях гиперкинез и в 6 случаях асинхронизм сокращения межжелудочковой перегородки. У 7 детей регистрировалось увеличение скоростных характеристик диастолических потоков через трикуспидальный клапан.

Ключевые слова: воронкообразная деформация грудной клетки, эхокардиография, доплерография.

INDICATIONS TO OPERATIVE INTERVENTION AT FUNNELED DEFORMATION OF A THORAX AT CHILDREN

N.F. Priyma^{1,2}, I.A. Komolkin¹, I.A. Komissarov¹, O.P. Afanasye¹, V.V. Popov¹, D.V. Schegolev¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: nikpriima@rambler.ru (Nikolay F. Priyma – MD, PhD, Department of Histology and Embryology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy).

Abstract. Echocardiography performed in 77 children aged 4 to 18 years, with funnel chest of the second and third degree. The study was conducted by standard methods. The survey found changes of heart. In 35 children changed the shape of the right ventricle. In two cases observed change in the geometry of the right atrium. Changed the kinetics of the interventricular septum. In 5 cases revealed hypokinesia in 6 cases of hyperkinesis and in 6 cases asynchronism reduce the interventricular septum. In 7 children recorded an increase in speed characteristics of diastolic flow through the tricuspid valve.

Key words: funneled deformation of a thorax, echocardiography, Doppler effect.

Статья поступила в редакцию 01.07.2012, принята к печати 15.07.2012.

Известно, что сочетание оптимальных диагностических, лабораторных и клинических методов позволяет определять первичную и вторичную профилактику развития хронических заболеваний не только в детском возрасте, но и у взрослых [1]. Воронкообразная деформация является самым частым видом деформации грудной клетки у детей. Ее частота составляет более 90% всех врожденных деформаций грудной клетки. Она представляет собой порок развития, проявляющийся разнообразным по форме западением грудины и хрящевых отделов

ребер. По данным различных исследователей у мальчиков воронкообразная деформация грудной клетки встречается в 3 раза чаще, чем у девочек [2, 3].

Большинство отечественных [4] и зарубежных авторов [3, 5] считают, что в основе заболевания лежат генетические факторы, приводящие к нарушению формирования кислых мукополисахаридов (гексоамидазы, глюкуронидазы, кислой карбоксипептидазы) вызывающие нарушения гистогенеза соединительной ткани. Это приводит к диспластическим изменениям хрящевых и

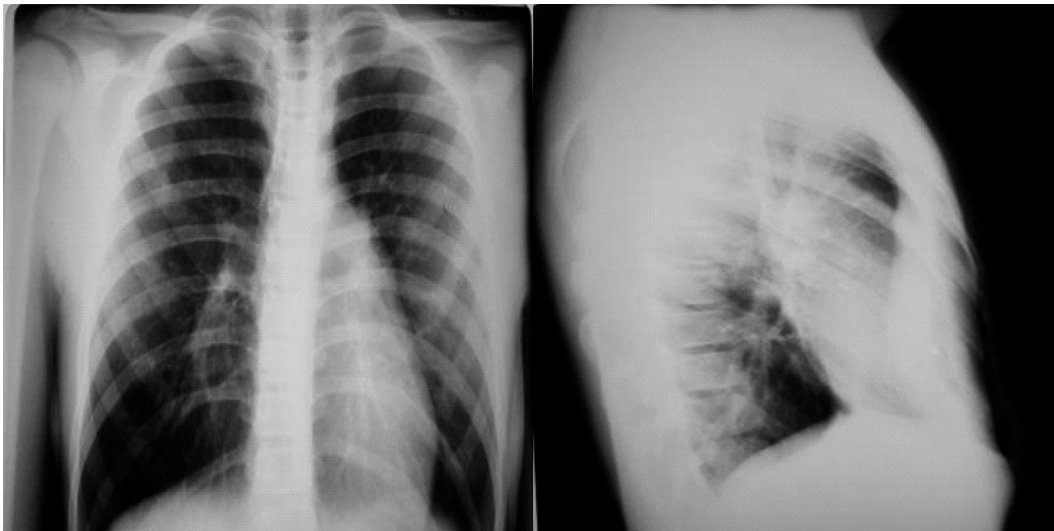


Рис. 1. Рентгенографическое исследование у пациента с воронкообразной деформацией грудной клетки. На левой рентгенограмме выполненной в прямой проекции отчетливо видно смещение сердца влево. Справа от позвоночного столба тень сердца не определяется. На правой рентгенограмме – боковая проекция. Отчетливо видно «наплывание» грудинно-реберного комплекса на правый желудочек

соединительнотканых структур скелета грудной клетки [3, 4, 6, 7].

В настоящее время воронкообразную деформацию грудной клетки классифицируют по симметричности и по глубине воронки. Выраженные формы деформации оказывают значительное негативное влияние на функцию органов дыхания, за счет уменьшения объемов грудной клетки, и деятельность сердечно-сосудистой системы. У детей с выраженными формами деформации грудной клетки жизненная емкость легких может быть снижена на 20–47%, форсированная жизненная емкость легких на 45–60%, максимальная вентиляция легких на 40% от контрольных возрастных значений [3]. В связи с уменьшением жизненной емкости легких и нарушением вентиляции легочной ткани у детей чаще возникают такие заболевания как бронхиты и пневмонии.

Также воронкообразная деформация грудной клетки оказывает влияние на расположение сердца. В зависимости от глубины воронки имеется большее или меньшее смещение сердца. При первой степени деформации глубина воронки достигает 2 см. Смещения сердца при этой степени, как правило, не отмечают. Вторая степень характеризуется глубиной воронки до 4 см. Сердце может быть смещено со своего обычного места на расстояние до 3 см.

Деформация грудной клетки, при которой глубина воронки более 4 см и смещения сердца более 3 см – классифицируется как третья степень воронкообразной деформации грудной клетки [2, 4]. Традиционно смещение сердца со своего обычного места при данной патологии измеряют по данным рентгенологического и/или томографического исследований (рис. 1).

Характерных изменений электрокардиограммы у пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки нет. Смещение правого желудочка кзади вызывает формирование правограммы. Смещение переходной зоны влево может являться признаком смещения кзади левого желудочка. У большинства пациентов выявляются различные степени блокады правой ножки пучка Гиса [3–5].

Ультразвуковому исследованию сердца у детей с воронкообразной деформацией грудной клетки посвящено небольшое количество работ [3–5]. В них рассматриваются различные проявления соединительнотканной дисплазии сердца, преимущественно касающиеся клапанного аппарата. При изучении зарубежной литературы нами найдена работа [4], посвященная эхокардиографическому изучению правого желудочка у пациента с воронкообразной деформацией грудной клетки 60 лет. Исследовав кинетику стенок деформированного правого желудочка при помощи тканевой доплерографии, авторы отметили наличие зон акинезии миокарда его верхушки, возникшие не вследствие инфаркта миокарда, а как результат длительного компрессионного воздействия со стороны воронкообразной деформации грудной клетки.

История развития хирургических вмешательств у детей с воронкообразной деформацией грудной клетки насчитывает несколько десятилетий. Ранее часто использовались сложные травматичные вмешательства, связанные с резецированием ребер и грудины. Однако им на смену пришли новые малоинвазивные методики. Одной из них является операция Nuss и ее модификации [2–5]. Коррекция деформации грудной клетки по методике Nuss достигается путем введения под грудину, в месте максимальной деформации, специальной корректирующей пластины. Выполняется миотомия межреберных мышц, в предполагаемых точках введения пластины, после чего мобилизуют париетальную плевру от задней поверхности грудины и ребер и формируют тоннель в загрудинном пространстве [2, 5]. На втором этапе операционного вмешательства в разрез в левой половине грудной клетки вводится проводник к которому фиксируется предварительно смоделированная корригирующая пластина, пластину проводят при тракции за проводник в направлении справа налево, по сформированному тоннелю, изгибом кзади, без контакта с легкими и плеврой. На последнем этапе корригирующую пластину фиксируют зажимами за дистальные отделы с обеих сторон, после чего выполняют ротацию на

180° и укладывание пластины на передние отделы рёбер в точном соответствии с новым контуром грудной клетки. Корректирующая пластина остается в теле пациента от 1 года до 4 лет, а затем удаляется.

Однако, при определении показаний к оперативному вмешательству, у хирурга постоянно возникают вопросы, касающиеся степени выраженности смещения и/или компрессии сердца и его структур у конкретного пациента. Особенно остро этот вопрос встает при определении сроков вмешательства при маленьком возрасте ребенка.

Цель работы

При помощи эхокардиографических исследований изучить выраженность компрессионного воздействия на сердце со стороны грудинно-реберного комплекса. На основании полученных данных разработать показания к оперативному вмешательству у детей с воронкообразной деформацией грудной клетки.

Материалы и методы

Обследовано 77 детей в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст $9 \pm 0,81$ года). Из них 66 мальчиков и 11 девочек. У 58 (75%) детей была диагностирована воронкообразная деформация грудной клетки второй степени, а у 19 детей (25%) - третьей степеней. Степень деформации определялась по индексу Гижицкой. Антропометрические данные, обследованных нами детей, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антропометрические данные обследованных пациентов

Средний возраст	$9,1 \pm 0,81$ лет.
Средний рост	$160,2 \pm 23,1$ см.
Средний вес	$43,8 \pm 16,1$ кг.
ЧСС	$74,3 \pm 13,1$ в минуту
Систолическое АД	$106,4 \pm 5,1$ мм рт. ст.
Диастолическое АД	$65,3 \pm 6,6$ мм рт. ст.

Эхокардиографические исследования проводились детям на ультразвуковом сканере SA-9900PRIME по стандартным методикам.

Полученные результаты

В табл. 2 нами приведены основные показатели данных, полученные при эхокардиографических исследованиях 77 пациентов.

Из представленных данных видно, что все основные усредненные эхокардиографические показатели соответствовали нормативам. Конечный диастолический размер правого желудочка у обследованных детей несколько отставал от нормативов $13,0 \pm 2,9$ мм (при норме $14,0-20,0$ мм), что было расценено нами как следствие компрессионного воздействия со стороны грудинно-реберного комплекса. Также были выявлены следующие изменения формы сердца, кинетики миокарда и изменения скоростных внутрисердечных потоков:

1) изменение формы правого желудочка за счет компрессионного воздействия на него со стороны грудинно-реберного комплекса

Таблица 2

Эхокардиографические показатели, полученные при обследовании 77 пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки 2–3 степени

Показатели	Полученные данные	Возрастные нормативы 2010 г. [5, 7].
Диаметр аорты, мм	$28,6 \pm 8,2$	19,0–28,0
Раскрытие створок аортального клапана, мм	$17,1 \pm 2,1$	13,0–19,0
Поперечник левого предсердия, мм	$27,3 \pm 3,8$	20,0–30,0
Длинник левого предсердия, мм	$33,8 \pm 6,1$	Нет данных
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	$42,1 \pm 4,9$	38,0–50,0
Конечный систолический размер левого желудочка, мм	$27,9 \pm 8,1$	22,0–35,0
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	$7,5 \pm 0,8$	5,0–9,0
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	$7,7 \pm 1,1$	5,0–8,0
Фракция укорочения(метод Тейхольц %)	$35,7 \pm 3,8$	выше 30
Фракция выброса(метод Тейхольц %)	$65,8 \pm 4,6$	выше 60
Ударный объем, мл	$53,7 \pm 15,9$	
Поперечник правого предсердия, мм	$28,0 \pm 4,6$	29,0–38,0
Длинник правого предсердия, мм	$31,4 \pm 5,9$	34,0–49,0
Конечный диастолический размер правого желудочка, мм	$13,0 \pm 2,9$	14,0–20,0
Легочная артерия, мм	$17,5 \pm 2,1$	до 21,0
Митральный клапан:		
Е/А	$1,7 \pm 0,1$	1,6 и выше
Максимальная скорость потока в см/с	$79,8 \pm 13,4$	88 ± 14
Аортальный клапан:		
Максимальная скорость потока в см/с	$97,8 \pm 8,6$	70,0–150,0
Трикуспидальный клапан:		
Е/А	$1,5 \pm 0,1$	1,4 и выше
Максимальная скорость потока в см/с	$69,6 \pm 7,1$	50,0–80,0
Пульмональный клапан:		
Максимальная скорость потока в см/с	$76,0 \pm 7,6$	70,0–110,0

- 2) изменение кинетики межжелудочковой перегородки
- 3) изменение скоростных характеристик транстрикуспидального потока

Изменение формы правого желудочка. При нормальном расположении в грудной клетке сердце несколько повернуто вокруг своей оси справа налево, поэтому значительная часть правого сердца располагается больше впереди, а большая часть левого сердца – сзади, вследствие чего передняя поверхность правого желудочка прилегает к грудной стенке ближе всех остальных частей сердца. Переднюю поверхность сердца так и называют – грудиннореберной (*facies sternocostalis anterior*).

Правый желудочек (*ventriculus dexter*) по форме приближается к неправильной трехгранной пирамиде, основание которой направлено вверх, к правому предсердию. Правый желудочек работает с меньшей нагрузкой чем левый, поэтому он имеет более тонкие стенки [9–11]. Как систолическое, так и диастолическое давление в правом желудочке существенно ниже, чем в левом. Таким образом, анатомическое расположение правого желудочка, толщина его стенок и невысокое давление в полости располагает к изменению геометрии при компрессии со стороны деформированного грудинно-реберного комплекса. Воронкообразная деформация в большинстве случаев, как уже было сказано выше, смещает сердце в сторону. Однако в ряде случаев, происходит сдавление сердечных структур между грудной клеткой и позвоночным столбом. В таких случаях компрессионное воздействие на сердце проявляется в наибольшей степени. При этом типе компрессии могут возникать деформации сердечных структур. Наиболее подверженным механическим воздействиям со стороны грудной клетки, по нашим данным, оказывался правый желудочек [12, 13]. Те или иные ультразвуковые признаки изменения формы правого желудочка нами были выявлены у 35 (45%) обследованных детей. Все исследуемые дети с деформацией правого желудочка разделились на две группы. К первой группе мы отнесли пациентов, у которых максимальное компресси-

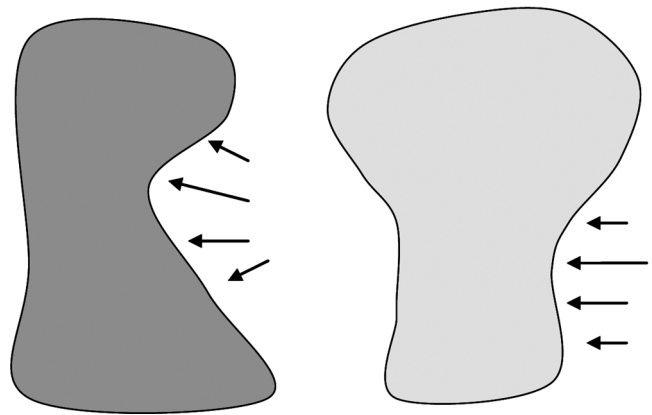
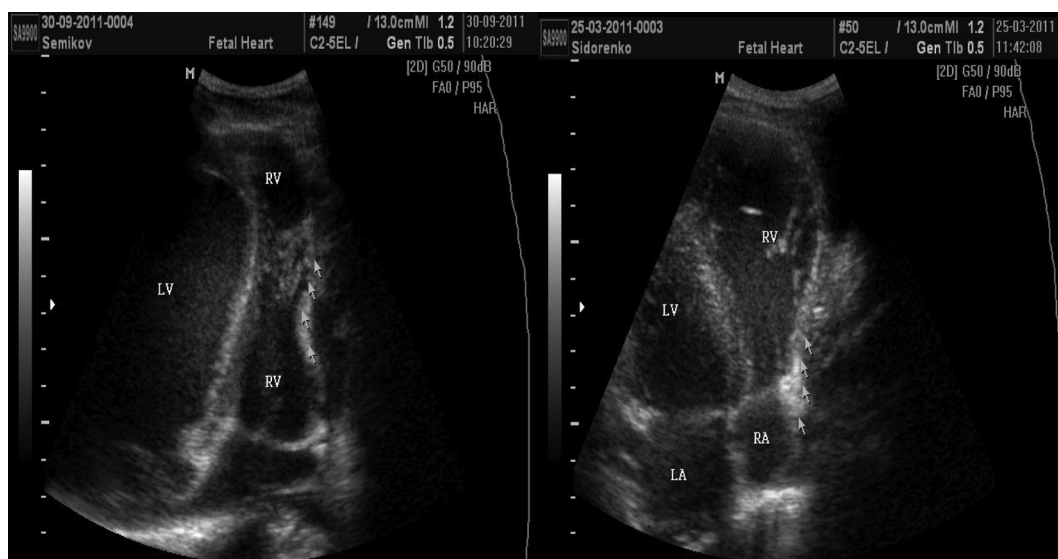


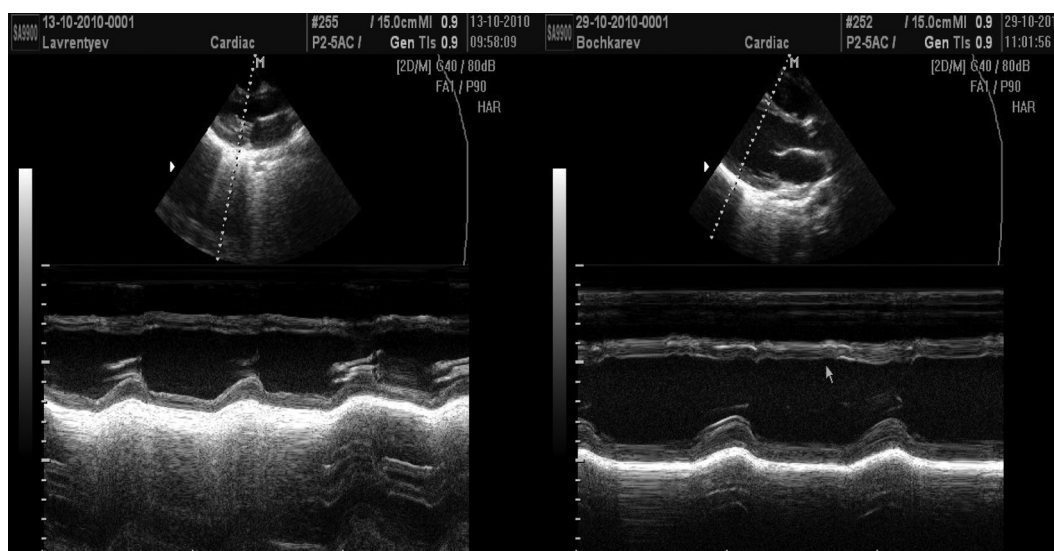
Рис. 2. На рисунке слева изображено формирование «гантелеобразной» формы приточного отдела правого желудочка. Максимум компрессионного воздействия приходится на среднюю треть приточного отдела, вызывая расширения выше и ниже места сдавления. На рисунке справа изображено формирование «грушеобразной» формы правого желудочка. Максимум компрессионного воздействия оказывается непосредственно над трехстворчатым клапаном, вызывая шарообразное расширение верхушки правого желудочка

онное воздействие на правый желудочек приходилось в проекции трехстворчатого клапана и непосредственно над ним. В связи с этим увеличивался длинник приточного отдела правого желудочка, а в области его верхушки формировалось расширение шарообразной формы напоминающее аневризматическое. Такой тип деформации был выявлен у 18 (23%) детей и обозначен нами как «грушеобразный» (рис. 2, эхокг 1).

Во второй группе детей максимум компрессионного воздействия на сердце со стороны грудинно-реберного комплекса оказывался в проекции средней трети приточного отдела правого желудочка. Геометрия правого желудочка изменялась и принимала форму «песочных часов» или «гантелеобразную» (рис. 2, эхокг 1). Такой тип деформации правого желудочка выявлен у 17 (22%) детей.



Эхокардиограмма 1. Обе эхокардиограммы выполнены из апикальной позиции. Слева представлена деформация правого желудочка в виде «гантели». Основная часть компрессии приходится на среднюю треть правого желудочка. На правой эхокардиограмме представлен вариант «грушевидной деформации» при которой основная компрессия приходится на приточный отдел, а верхушка правого желудочка расширяется напоминая аневризматическое выпячивание (отмечено стрелками)



Эхокардиограмма 2. На данных эхокардиограммах выполненных в М-модальном режиме сканирования из парастернального доступа по короткой оси отчетливо визуализируется межжелудочковая перегородка (справа отмечена стрелкой) с практически отсутствующими систолическими экскурсиями (от 1,0 до 2,6 мм). В отличие от межжелудочковой перегородки, задняя стенка левого желудочка совершает полноценные систолические перемещения.

Помимо изменения формы правого желудочка у двух обследованных нами детей были выявлены изменения формы правого предсердия.

Изменения кинетики межжелудочковой перегородки. Межжелудочковая перегородка (septum interventriculare) разделяет полости левого и правого желудочков и активно сокращается, участвуя как в систолической, так и в диастолической функции обоих желудочков [9–11]. В норме кинетика миокарда межжелудочковой перегородки (в М-режиме сканирования) складывается из его движения к ультразвуковому датчику, при диастолическом расширении левого желудочка и от последнего, во время систолы левого желудочка.

Компрессионное воздействие на левый желудочек сердца нами определено как опосредованное, через компрессионное воздействие грудной клетки на правый желудочек с изменением формы последнего. Миокард межжелудочковой перегородки в большей степени подвергался компрессионному воздействию. Были выявлены три основных типа изменений кинетики межжелудочковой перегородки у пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки. **1 тип** – гипокинезия межжелудочковой перегородки. **2 тип** – гиперкинезия и **3 тип** – асинхронность сокращения межжелудочковой перегородки.

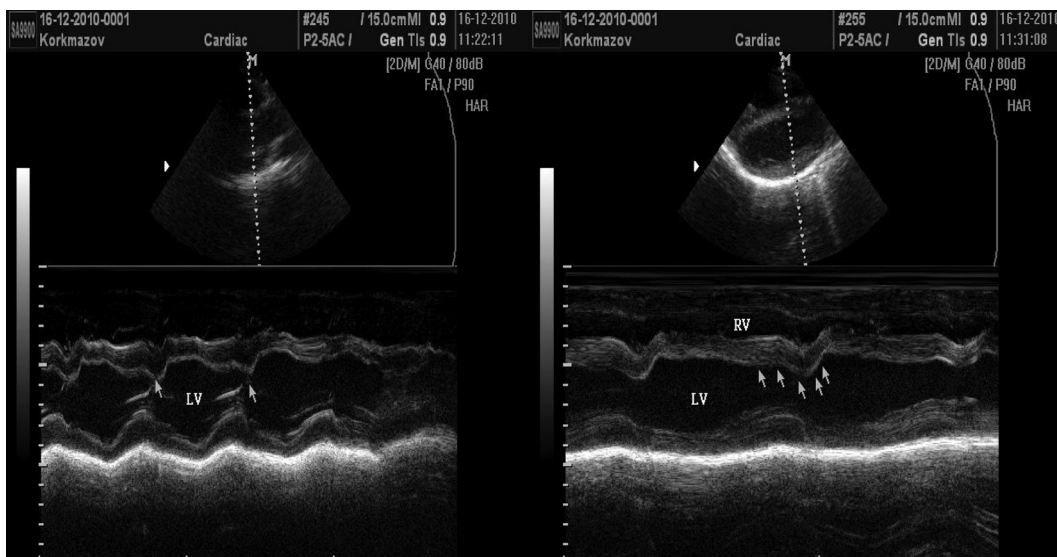
В нашем исследовании гипокинезия межжелудочковой перегородки выявлена у 5 (6%) детей (эхокардиограмма 2). У четырех детей из этой группы при этом имелись выраженные изменения формы правого желудочка.

Гиперкинезия межжелудочковой перегородки была нами выявлена у 6 (7%) пациентов с воронкообразной деформацией 3 степени и значительными изменениями формы правого желудочка. Помимо гиперкинезии у этих пациентов был отмечен выраженный асинхронизм, запаздывание сокращения миокарда межжелудочковой перегородки относительно задней стенки левого желудочка. В норме межжелудочковая перегородка сокращается практически одновременно с миокардом задней стенки левого желудочка (эхокардиограмма 3).

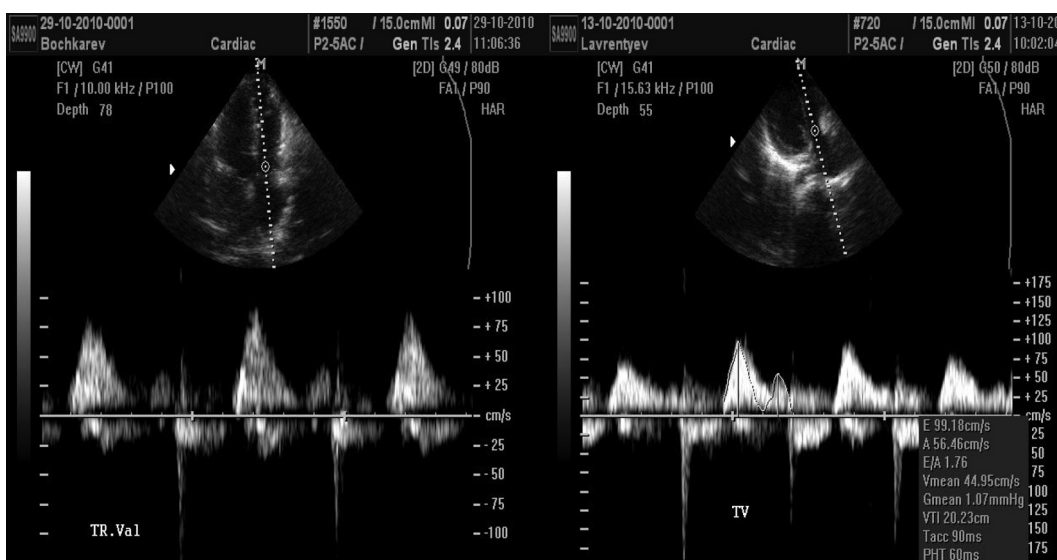
Изменения внутрисердечной гемодинамики. Компрессионное воздействие на правые полости сердца в области трехстворчатого клапана не может не вызывать изменения скоростных потоков. В обычных условиях на доплерограмме диастолический поток через трехстворчатый клапан представлен двумя скоростными пиками «Е» и «А». Пик «Е» обусловлен диастолическим заполнением полости правого желудочка за счет градиента давления и присасывающего действия полости правого желудочка, а пик «А» отражает систолу правого предсердия. По данным большинства авторов, максимальная скорость транстрикуспидального потока в норме колеблется в пределах 50,0–80,0 см/с [4, 5]. Повышение скорости транстрикуспидального потока может свидетельствовать о препятствии, например, стенозе клапана, либо о значительном повышении давления в правом предсердии.

У обследованных нами детей достоверное повышение максимальной скорости потока через трикуспидальный клапан выявлено у 7 (9%) человек. Максимальная скорость пика «Е» у них составила 96 ± 5 см/с. Эту группу составили 6 детей с выраженными изменениями формы правого желудочка и правого предсердия и один пациент с минимальными изменениями формы правого желудочка. Среднее давление в стволе легочной артерии у всех обследованных нами больных соответствовало возрастным нормативам и составило $16,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. (эхокардиограмма 4).

На основании полученных ультразвуковых данных нами была разработана (заявка на изобретение № 2011124671 от 16.06.2011) балльная система оценки компрессионного воздействия на сердце со стороны грудного-реберного комплекса: «грушеобразная деформация» – 2 балла; «гантелеобразная деформация» – 2 балла; по изменению кинетики межжелудочковой перегородки – от 1 до 3 баллов; по асинхронности сокращения межжелудочковой перегородки – 3 балла; по увеличению скоростных характеристик транстрикуспидального потока от 1 до 2 баллов; по уменьшению конечного диа-



Эхокардиограмма 3. На данных эхокардиограммах выполненных из парастерального доступа по короткой оси отчетливо визуализируется межжелудочковая перегородка с избыточной систолической экскурсией (отмечено стрелочками) составившей 11,0–12,0 мм (в норме систолическое перемещение межжелудочковой перегородки не должно превышать 5,0–8,0 мм). Отмечается запаздывание систолического движения межжелудочковой перегородки. В данном случае она сокращается значительно позже сегментов задней стенки левого желудочка. Конечный диастолический размер правого желудочка (RV) значительно уменьшен



Эхокардиограмма 4. На данных эхокардиограммах представлены доплерограммы диастолического заполнения правого желудочка у пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки. Отмечено значительное увеличение (до 90–100 см/сек. при норме 80 см/с) пиковой скорости трансмитрального потока. В конце диастолического заполнения правого желудочка возникает щелчок пролабирующей септальной створки трехстворчатого клапана. На доплерограммах он отражен в виде узких полосок в конце каждой диастолы, идущих вниз от изолинии

Таблица 3

Ультразвуковые признаки компрессии сердца при воронкообразной деформации грудной клетки

Уменьшение КДРПЖ в «М» режиме в мм.	Изменение геометрии правого желудочка по типу «грушеобразной»	Изменение геометрии правого желудочка по типу «гантелеобразной»	Гипокинезия межжелудочковой перегородки (в миллиметрах мм. Оценивается систолическая экскурсия межжелудочковой перегородки в «М»-режиме	Асинхронность сокращения межжелудочковой перегородки	Увеличение скоростных характеристик трансмитрального потока.	Изменение геометрии правого предсердия
1 балл	2 балла	2 балла	1 балл – 3 мм 2 балла – 2 мм 3 балла – 1 мм.	3 балла	2 балла	1 балл

столбчатого размера правого желудочка оцененного в М-модальном режиме – 1 балл; по изменению геометрии правого предсердия – 1 балл.

По совокупности ультразвуковых признаков производится суммирование баллов:

- при сумме баллов 10 и более – абсолютные показания к оперативному вмешательству с целью осуществления декомпрессии сердца и его структур;
- при сумме баллов 4–5 – показания к оперативному вмешательству (методика Nuss);
- при сумме баллов 2–3 – относительные показания к оперативному вмешательству;
- при 1 – балле показаний к оперативному вмешательству нет.

Данная бальная методика активно применяется нами в повседневной практике, как на этапе амбулаторного консультирования пациентов, так и непосредственно в клинике.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с воронкообразной деформацией грудной клетки второй и третьей степеней помимо смещения сердца в 45% случаев имеется компрессионное воздействие на его структуры.

Ряд авторов [2] указывает на тот факт, что при смещении сердца происходит перегибание крупных сосудов (аорты и легочной артерии) с изменением в них скоростных характеристик потоков. В нашем исследовании данных, свидетельствующих о перегибе крупных сосудов, получено не было.

Наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляет дальнейшее изучение кинетики межжелудочковой перегородки.

В отношении величины нормальной систолической экскурсии межжелудочковой перегородки до сих пор нет единого мнения. Ряд авторов считает, что нормальной можно считать систолическую экскурсию равную 5,5 мм [5]. В тоже время другие специалисты расценивают как нормальное систолическое движение межжелудочковой перегородки, оцененное в «М»-модальном режиме эхокардиографического исследования от 4,0 до 8,0 мм у детей среднего и старшего возраста и 4,0–9,0 мм у подростков и взрослых. Однако, все авторы сходятся в одном, что при амплитуде движения менее 3,0 мм можно говорить о гипокинезии межжелудочковой перегородки. Снижение подвижности межжелудочковой перегородки, описываемая как гипокинезия ее сегментов возникает обычно при ишемической болезни сердца, после перенесенного инфаркта миокарда правого желудочка или задне-нижнего инфаркта левого желудочка. Гипокинезия может возникать при объемной перегрузке правого желудочка, возникающего при врожденных пороках сердца, например, септальных дефектах, возникает при стенозе легочной артерии [12, 13]. В ряде случаев гипокинезия межжелудочковой перегородки может быть следствием нарушения сердечной проводимости. Например, при блокаде левой ножки пучка Гиса и ее ветвей.

Гиперкинезия межжелудочковой перегородки встречается у пациентов с гипертонической болезнью. А также в тех случаях, когда имеется снижение кинетики других стенок левого желудочка, например, после инфаркта миокарда левого желудочка. По данным различных ав-

торов в ультразвуковой диагностике о гиперкинезии межжелудочковой перегородки говорят в тех случаях, когда амплитуда ее движения, оцененная в М-режиме сканирования, превышает 8,0 мм.

В перспективе представляет интерес изучение кинетики межжелудочковой перегородки при помощи тканевой доплерографии, а также других современных методов лучевой диагностики, широко применяемых в перинатологии и педиатрии [14–18].

Итогом работы стали следующие выводы:

1. Воронкообразная деформация грудной клетки может вызывать изменения геометрии приточного отдела правого желудочка в виде формирования «грушеобразной» и «гантелеобразной» его форм.

2. Воронкообразная деформация грудной клетки опосредованно, через компрессионное воздействие на правый желудочек, может изменять кинетику межжелудочковой перегородки в виде ее гипо- или гиперкинезии, а также формировать асинхронизм сокращения.

3. Компрессия правого желудочка сердца при воронкообразной деформации грудной клетки наиболее выражена в проекции трикуспидального клапана и приточного отдела, что приводит к изменениям (увеличению) показателей транс трикуспидального потока.

4. Бальная оценка выраженности компрессии сердца со стороны грудинно-реберного комплекса помогает хирургу в определении показаний к хирургическому вмешательству у детей с воронкообразной деформацией грудной клетки.

Литература

1. Иванов Д.О. Колонка редактора // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 4–4.
2. Daniel C., Aronson G., Remko P. et al. Lung Function after the Minimal Invasive Pectus Excavatum Repair (Nuss Procedure) // World J. Surg. – 2007. – № 31. – P. 1518–1522
3. Aloï I., Bragaglia A., Inserra A. Pectus excavatum // Paediatrics and Child Health. – 2009. – № 19. – P. 132–142.
4. Sun-Yi P., Tae-Ho P., Jung-Hwan K. et al. A Case of Right Ventricular Dysfunction Caused by Pectus Excavatum // Korea J. Cardiovasc Ultrasound. – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 62–65
5. Nuss D., Kelly R.E. Jr, Croitoru D.P., Katz M.E. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum // J Pediatr Surg. – 1998. – Vol. 33. № 4. – P. 545–552.
6. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Дисплазии соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 5. – С. 12.
7. Цителадзе А.А., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федоров О.А. Мануальная асимметрия и состояние здоровья подростков // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 5–9.
8. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей. – СПб.: СпецЛит, 2010. – С. 477–491.
9. Зарецкий В.В., Бобков В.В., Ольбинская Л.И. Клиническая эхокардиография. – М., 1979. – С. 238–239.
10. Рыбакова М.К., Митьков В.В. Эхокардиография в таблицах и схемах. – М.: Видар-М., 2010. – С. 87–88
11. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство. – М.: Медпресс-информ., 2010. – С. 61–63.
12. Прийма Н.Ф., Попов В.В., Иванов Д.О. Изучение в режиме «2D-STRAIN RATE IMAGING» асинхронизма сокращения

левого желудочка // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 48–51.

13. *Прийма Н.Ф., Иванов Д.О., Петренко Ю.В.* Ультразвуковая диагностика мышечной части межжелудочковой перегородки (Толочинова-Роже) // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 5–11.

14. *Рязанов В.В., Иванов Д.О., Вихтинская И.А. и др.* Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии у беременных женщин с патологической плацентацией // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 21–27.

15. *Рязанов В.В., Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А. и др.* Возможности магнитно-резонансной пельвиметрии в диагностике риска возникновения тазово-головной диспропорции и дистонии плечиков в конце III триместра беременности // Бюл-

летень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 82–92.

16. *Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванов Д.О. и др.* Диагностика «стертых» форм узкого таза методом магнитно-резонансной пельвиметрии // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 74–81.

17. *Рязанов В.В., Труфанов Г.Е., Шмедык Н.Ю. и др.* Способ диагностики «стертых» форм узкого таза, дистонии плечиков и тазово-головной диспропорции у плода // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 14–23.

18. *Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е. и др.* Магнитно-резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики «стертых» форм узкого таза // Проблемы женского здоровья. 2012. – Т. 7, № 2. – С. 49–55.

ПОСМЕРТНАЯ ДИАГНОСТИКА РОДОВОЙ ТРАВМЫ: НАДРЫВ НАМЕТА МОЗЖЕЧКА У ДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИЕЙ

Д.Н. Сурков¹, О.Г. Капустина¹, И.Г. Дука², Т.В. Усенко³, Д.О. Иванов⁴

¹Областная детская клиническая больница, г. Днепропетровск, Украина

²Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепропетровск, Украина

³Днепропетровское областное патологоанатомическое бюро, г. Днепропетровск, Украина

⁴Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Денис Николаевич Сурков – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы г. Днепропетровска; *Капустина Оксана Григорьевна* – врач детский анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы; *Дука Ирина Григорьевна* – клинический ординатор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины критических состояний ФПО Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины; *Усенко Татьяна Викторовна* – заведующая отделением детской патологии Днепропетровского областного патологоанатомического бюро; *Иванов Дмитрий Олегович* – доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: Областная детская клиническая больница, ул. Космическая, д. 13, г. Днепропетровск, Украина, 49100. E-mail: densurkov@hotmail.com (Сурков Д.Н.).

Резюме.

В статье описан клинический случай посмертной диагностики родовой травмы: надрыва намета мозжечка с подострой субтенториальной гематомой, приведшей к развитию респираторного дистресс-синдрома, персистирующей легочной гипертензии и бронхо-легочной дисплазии у доношенного новорожденного.

Ключевые слова: новорожденные, родовая травма, надрыв намета мозжечка, легочная гипертензия, бронхо-легочная дисплазия.

POST MORTEM DIAGNOSIS OF CEREBELLAR TENTORIUM BIRTH INJURY IN FULL TERM NEWBORN WITH SEVERE BRONCHO-PULMONARY DYSPLASIA

D.N. Surkov¹, O.G. Kapustina¹, I.G. Duka², T.V. Usenko³, D.O. Ivanov⁴

¹Dnepropetrovsk Regional Children's Hospital, Dnepropetrovsk, Ukraine

²Dnepropetrovsk Medical Academy of Ukrainian Ministry of Common Health, Dnepropetrovsk, Ukraine

³Dnepropetrovsk Regional Bureau for Pathological Anatomy, Saint-Petersburg, Russia

⁴Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Dnepropetrovsk Medical Academy of Ukrainian Ministry of Common Health, 13 Kosmicheskaya str., Dnepropetrovsk, Ukraine, 49100. E-mail: densurkov@hotmail.com (Denis Surkov – MD, PhD, chief NICU Dnepropetrovsk Regional Children's Hospital)

Abstract. The article presents a clinical case for post mortem diagnosis of cerebellar tentorium birth injury and sub-acute intracranial hematoma leading to respiratory distress syndrome, persistent pulmonary hypertension and broncho-pulmonary dysplasia in full term newborn.

Key words: newborns, birth injury, laceration of cerebellar tentorium, pulmonary hypertension, broncho-pulmonary dysplasia.

Статья поступила в редакцию 01.08.2012, принята к печати 15.08.2012.

Список сокращений:

АСА – arteria cerebri anterior (передняя мозговая артерия)
CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе
PIР – peak inspiratory pressure (пиковое давление на вдохе)
PEEP – positive end expiratory pressure (положительное давление в конце выдоха)
АД – артериальное давление
БЛД – бронхолегочная дисплазия
ВИВЛ – вспомогательная искусственная вентиляция легких
ГИЭ – гипоксически – ишемическая энцефалопатия
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН – дыхательная недостаточность
ДЦП – детский церебральный паралич

ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
КЩС – кислотно-щелочное состояние
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОАИТН – отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных
ОАК – общий анализ крови
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОШКГ – оценка по шкале ком Глазго
СДГ – субдуральная гематома
СДК – субдуральное кровоизлияние.

Родовая травма в структуре заболеваемости новорожденных составляет 26,3–41,9%, а у умерших доношенных новорожденных – 37,9% [1]. Поданным Е.П. Сушко и соавт., частота родовой травмы составляет 3–8% среди всех родившихся детей. Перинатальные поражения нервной системы ведут к инвалидизации в 35–40% случаев [2–6]. Среди всех перинатальных факторов, ведущих к ДЦП и другим поражениям нервной системы у детей, важнейший – родовой травматический фактор, вызывающий как механические повреждения, так и различные нарушения церебральной гемодинамики. [7–10].

В международной классификации болезней и причин смерти (МКБ) X пересмотра родовые травматические повреждения занимают большой удельный вес (рубрики P10-P15), что подчеркивает актуальность проблемы родовой травмы у детей.

Роль патологических факторов может возрастать, с одной стороны, в случае раннего отхождения околоплодных вод, преждевременных или стремительных родов, раннего разрыва околоплодного пузыря, несоответствия размеров плода и родовых путей матери. С другой стороны, на возникновение травм могут влиять акушерские манипуляции, когда в родах используют специальные приемы. То есть причины родовой травмы заложены в состоянии самого плода, родовых путей матери и динамике родового акта. [11–13].

Разрыв мозжечковой палатки (намета) – самый частый вид внутричерепной родовой травмы плода, приводящий к смерти в раннем неонатальном периоде (90–93% всех смертельных родовых травм). Это происходит при чрезмерном натяжении одного из листков палатки в процессе конфигурации головки. В происхождении такой травмы главное значение имеет момент «ввинчивания» головки ребенка в полость таза. При этом изменяется взаимное положение правой и левой половин головки и, в частности, пирамид височных костей. В результате происходит перерастяжение натянутого между ними мозжечкового намета (закономерность Власюка–Лобзина–Несмеянова) и его разрыв [14]. Имеет значение также увеличение кранио-каудального и лобно-затылочного размеров головки. Происходящее при этом натяжение серпа большого мозга приводит к стягиванию намета вверх и травме, как серпа, так и намета. [14, 15].

Разрыв палатки захватывает один или два ее листка и сопровождается чаще крупным субдуральным кровоизлиянием в области затылочных и височных долей. По данным Кудренко А.С., Пенигиной И.З. (2007) частота

субдурального кровоизлияния (СДК) составляет 27,4–54,5% от всех внутричерепных кровоизлияний. Ведущей причиной СДК является родовая травма черепа, а основным источником – разрыв намета мозжечка (76,8%). [11]. Источником субдурального кровоизлияния служат вены, впадающие в верхний сагиттальный и поперечный синусы, сосуды мозжечкового намета. Возможно формирование подострой (клинические симптомы появляются через 4–14 дней после травмы) или хронической субдуральной гематомы, симптомы которой возникают через 3 нед или спустя месяц после нее. Тяжесть состояния ребенка определяется локализацией, скоростью образования и обширностью гематомы. При небольших размерах повреждения и медленном темпе нарастания кровоизлияния в области ствола мозга возможно наличие т.н. «светлого промежутка», когда в течение нескольких часов (а при подострой гематоме – нескольких суток) состояние ребенка остается стабильным, создавая мнимую видимость благополучия. Особенностью данной родовой травмы является сложность прижизненной диагностики. В настоящее время разрывы мозжечкового намета диагностируются в основном патологоанатомами. Заподозрить данную родовую травму можно при наличии соответствующей клинической картины: прогрессирующее снижение АД, нарушение дыхания по «центральному типу», тахикардия, затем брадиаритмия, постгеморрагическая анемия, вторично возникающие нарушения КОС. КТ позволяет выявлять только обширные гематомы в задней черепной ямке, МРТ – наиболее информативна для обнаружения незначительных по объему гематом при подостром течении. Люмбальная пункция не показана ввиду высокого риска вклинения миндалин мозжечка и ствола головного мозга в большое затылочное отверстие. [16]. При проведении НСГ плохо визуализируется основание мозга, однако может наблюдаться деформация IV желудочка, иногда определяются зоны повышенной эхогенности в области структур задней черепной ямки, тромбы в большой цистерне мозга. При полных разрывах намета мозжечка терапия не эффективна и дети погибают в результате компрессии ствола мозга, его отека, набухания, возникающих как результат затруднений оттока ликвора. При подостром течении патологического процесса и медленном прогрессировании стволовых симптомов возможно оперативное вмешательство с целью эвакуации гематомы. В этих случаях исход зависит от быстроты и точности установления диагноза. [16, 17].

В качестве иллюстрации подострого течения субдуральной гематомы вследствие надрыва намета мозжечка приводим клинический случай из собственной практики.

Из анамнеза известно, что у матери К., 27 лет, настоящая вторая беременность протекала на фоне сопутствующей экстрагенитальной патологии: мочекаменная болезнь и гидронефроз правой почки, нейроциркуляторная дистония по смешанному типу. Первая беременность закончилась рождением здорового ребенка. Ребенок К., мальчик, родился от вторых быстрых родов (1-й период 4 ч 15 мин, 2-й – 15 мин) в сроке гестации 39 недель, в головном предлежании, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Околоплодные воды прозрачные, состояние при рождении описано как удовлетворительное. Масса ребенка – 3470 г, рост – 53 см, окружность головки – 33 см, окружность груди – 34 см. Был приложен к груди в родильном зале, неврологический и соматический статус без особенностей. Четыре часа находился на совместном пребывании с матерью, в течение которых наблюдался «светлый» промежуток с последующим ухудшением. Самостоятельное дыхание стало неэффективным, отмечалось втяжение межреберных промежутков и мечевидного отростка, дыхательная аритмия и учащение дыхания. Развился респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность 2 степени, нараста зависимость от кислорода. На этапе родильного дома проводилась СРАР через назальные канюли 100% кислородом, сатурация при этом составляла 90%. Появилась патологическая неврологическая симптоматика в виде синдрома гипервозбудимости и судорожного синдрома, обращали на себя внимание появление «мозгового» монотонного крика, значительное повышение мышечного тонуса.

К новорожденному в родильный дом была вызвана выездная реанимационно-консультативная бригада, которой ребенок К. был доставлен в ОАИТН областной детской клинической больницы г. Днепропетровска. При поступлении состояние расценивалось как крайне тяжелое за счет неврологического дефицита, выраженных симптомов сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности 3 степени, с зависимостью от «жестких» параметров ИВЛ 100% кислородом, системной гипотензией и гипоперфузией. При осмотре кожные покровы розовые, сухие, тургор снижен, пульс на периферии значительно сниженного наполнения и напряжения, умеренная гипотермия – температура тела 35,6 °С, ЧСС – 119/мин., АД 63/41 (45) мм рт. ст. Выявлены признаки переносимости и натальной травмы: кефалогематома справа, синюшность и петехии головы и лица. Данные неврологического статуса: повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, гиперестезия, судорожные эквиваленты в виде тонической девиации глаз, «велосипедных» движений. ОШКГ 9 баллов, Sarnat 3 ст., зрачки узкие, фотореакция сохранена. Аускультативно: ослабленное дыхание проводится симметрично, бронхофония, декстракардия, тоны сердца глухие. У ребенка наблюдалось незначительное вздутие живота, по желудочному зонду прожилки свежей крови. При лабораторном обследовании: КЩС – декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,2, ВЕ -10,7, PO_2 154 мм рт. ст., PCO_2 37 мм рт. ст.), ОАК – лейкоцитоз с нейтрофилезом (Hb 163 г/л, Ht 0,40, эритроциты 4,1 Т/л, тромбоциты 239 Г/л, лейкоциты 18,2 Г/л, палочкоядерные 15%, сегментоядерные 69%,

лимфоциты 10%, моноциты 6%), глюкоза 3,2 ммоль/л, электролиты в норме, С-реактивный белок – отрицательный. На нейросонограмме двухсторонний перивентрикулярный отек, боковые желудочки щелевидные, кровоток в АСА резко снижен. При ЭхоКГ – декстракардия, резкое снижение наполнения камер. Диагноз при госпитализации трактовался как: ОРДС. ДН 3 ст. Гиповолемический шок. ГИЭ. Натальная травма: кефалогематома справа. Переносимость.

В течение первых суток состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, обусловленным тяжелыми респираторными и гемодинамическими нарушениями, развившейся персистирующей легочной гипертензией новорожденных, подтвержденной на ЭхоКГ (умеренная дилатация правых камер сердца, право-левое шунтирование крови через ОАП диаметром 3,5 мм). Также у ребенка наблюдалась стойкая гипоксемия, рефрактерная к оксигенотерапии, цианоз, тахипное с участием вспомогательной мускулатуры. Выраженная зависимость от 100% кислорода, жестких параметров вентиляции. Начато проведение пассивной лечебной гипотермии, медикаментозная седация диприваном 10 мг/мл – 5 мг/кг × ч с нагрузочной дозой. Осуществлялась коррекция ОЦК (венофундин 60 мл в/в за 60 мин), центральная гемодинамика поддерживалась высокими дозами инотропных препаратов: добутамин 0,5% – 15 мкг/кг/мин., дофамин 4% – 7,5 мкг/кг/мин.

В течение первых двенадцати дней жизни наблюдалась положительная динамика, которая позволила снять ребенка с респираторной поддержки, прекратить введение инотропных препаратов, обеспечить энтеральное питание. Однако на протяжении всего времени сохранялась зависимость от дотации кислорода в кувез. Профилактика БЛД проводилась путем планового назначения диуретиков, ограничения объема вводимой жидкости, ингаляций с бронходилататорами и гормонами, дренажных положений. [18–20]. Несмотря на проводимое лечение, на фоне гиповентиляции и низкой двигательной активности отмечались явления ателектаза верхней доли правого легкого, разрешившегося после соответствующей консервативной терапии.

Начиная с 17 суток, у ребенка наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния, нарастание дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, формирование персистирующей легочной гипертензии с реканализацией артериального протока и развитием «легочного сердца». Проводилось комплексное лечение, включающее в себя терапию силденафилом с целью снижения легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. [19]. Возникла необходимость повторной интубации и перевода на ИВЛ. Несмотря на проводимую респираторную поддержку, нарастала зависимость от фракции кислорода и параметров вентиляции вследствие развития пневмофиброза. С учетом анамнестических данных, потребности длительного пребывания на ИВЛ в жестких параметрах, характерных изменений на рентгенограммах (диффузный гипопневматоз верхней доли правого легкого, усиление сосудистого рисунка), сохраняющейся зависимости от дополнительной оксигенации, на 22 сутки жизни был выставлен диагноз: Бронхолегочная дисплазия, стадия фибропролиферации. ДН 3 ст. [18]. Впоследствии присоединилась вентилятор-ассоциированная пневмония.



Рис. 1. Разрез ткани легкого

Макропрепарат: Оба легких плотной консистенции, синюшно-красного цвета с мелкими багровыми участками диаметром до 0,5 см, возвышающимися над поверхностью. Поверхность разреза синюшно-красного цвета с багровыми пятнами диаметром до 0,5–0,6 см, зернистая. Над поверхностью разреза в виде «гусиных перьев» возвышаются структуры бронхиального дерева и сосудистого русла, белесовато-серого цвета.

Патогистологическое исследование ткани легких: очаги дистектаза чередуются с очагами эмфизематоза, мелкоочаговая десквамация эпителия альвеол и бронхов. Выраженные дистрофические изменения эпителия с очаговым некрозом слизистой бронхиального дерева. Отмечена гиперплазия и фиброз стенок сосудов, периваскулярный и перибронхиальный фиброз. Просвет альвеол оптически пуст, в единичных альвеолах – скопления эритроцитов. Межальвеолярные перегородки и перибронхиальная ткань утолщены за счет выраженного периваскулярного и перибронхиального фиброза, лимфо-лейкоцитарной инфильтрации. Разрастания волокнистой ткани между дольками легких и между альвеолами, полнокровие капилляров. Венозные сосуды резко эктазированы с утолщенной стенкой за счет замещения мышечного слоя фиброзной тканью. Артерии с утолщенной стенкой за счет мышечной гипертрофии с очаговым фиброзом. В плевре отек, экстравазаты, инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами

Наблюдались нарушения со стороны нервной системы – сохранялись эпизоды гипервозбудимости с десатурациями, несмотря на проводимую плановую седацию.

На фоне экстремально жестких параметров вентиляции 100% кислородом нарастала зависимость от инотропов и вазопрессоров. Прогрессировала застойная сердечная недостаточность по правожелудочковому типу с исходом в легочное сердце, в связи с чем проводилась терапия дигоксином. Нарастали явления полиорганной недостаточности в виде олигурической стадии ОПН, пареза кишечника, ДВС синдрома в стадии гиперкоагуляции, отека мозга.

На 31 сутки жизни была зафиксирована асистолия, реанимационные мероприятия эффекта не дали.

Заключительный клинический диагноз:

Основной. Бронхолегочная дисплазия. Стадия фибропролиферации.



Рис. 2. Вид задней черепной ямки и намета мозжечка.

Стрелкой указано место надрыва мозжечкового намета.

Макропрепарат: Верхний листок намета мозжечка цел, имеет множественные линейные натяжения. При рассечении намета мозжечка и извлечении мозжечка твердая мозговая оболочка задней черепной ямки (включая нижний листок намета мозжечка) покрыта плоскостными эластичными свертками крови, плотно фиксированными в области sinus sigmoideus слева. В этом месте имеется несквозной линейный надрыв нижнего листка намета мозжечка длиной 0,4 см с неровными краями.

Патогистологическое исследование ткани головного мозга. В просвете вены sinus sigmoideus смешанный тромб. Гематома задней черепной ямки имеет слоистое строение (подтверждающее давность кровоизлияния): в центре представлена гемолизированными эритроцитами с массивной примесью сегментоядерных лейкоцитов, фибрина по всей толще; эксцентричнее расположены гемолизированные эритроциты с примесью фибрина и лейкоцитами по краю. Наружный слой представлен гемолизированными и «свежими» эритроцитами.

Конкурирующий. ОРДС. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных с формированием легочного сердца. ОАП. ООС. Вторичный ДМПП.

Сочетанный. Родовая травма: кефалогематома справа. ГИЭ, тяжелая степень.

Осложнение. Двусторонняя вентилятор-ассоциированная пневмония. ДН 3 ст. СПОН: почечно-печеночная недостаточность. Асцит. Отек головного мозга. Олигурия.

Однако, при проведении патологоанатомического исследования у ребенка, помимо подтвердившегося пневмофиброза (рис. 1) и сформированного легочного сердца, были выявлены данные, позволившие выставить диагноз родовой травмы с надрывом намета мозжечка и образованием массивной субтенториальной гематомы (рис. 2).

На основании макро- и микроскопических данных при патологоанатомическом исследовании был выставлен диагноз:

Основной. Родовая травма: левосторонний надрыв нижнего листка намета мозжечка в области sinus sigmoideus, с формированием гематомы в субдуральном пространстве задней черепной ямки, ишемические некрозы головного мозга, кефалогематома теменной области справа.

Конкурирующий. Бронхолегочная дисплазия.

Осложнение. Двусторонняя экссудативно-геморрагическая пневмония. Открытый артериальный проток. Ацидентальная трансформация тимуса 4 степени. Аденоматоз коры надпочечников. Венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Отек головного мозга.

Таким образом, у ребенка К. основным заболеванием на основании анамнеза, клинических данных и результатов патологоанатомического исследования следует считать родовую травму – надрыв намета мозжечка. Так как имел место не полный разрыв, а именно надрыв, то выявленная субдуральная гематома формировалась постепенно, вследствие длительно продолжающегося кровотечения, что подтверждается ее «слоистой» структурой. Сразу не произошло массивного кровотечения, вероятно, поэтому отсутствовали нейросонографические признаки СДГ. Особенностью течения заболевания в данном случае явилось то, что это был надрыв такого размера, который не позволил окончательно прекратиться кровотечению, но не настолько большой, чтобы клиническая картина была манифестной. Несмотря на явные признаки родовой травмы (кефалогематома, «синюшность» и петехии головы и лица), не был выставлен своевременно диагноз родовой травмы из-за сложности диагностики данной патологии.

Травма привела к развитию острого респираторного дистресс-синдрома с синдромом персистирующей легочной гипертензии, и впоследствии к формированию БЛД. Непосредственной причиной смерти ребенка К. стала прогрессирующая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, возникшая вследствие сдавления жизненно важных центров ствола мозга субдуральной гематомой и дислокации мозговых структур.

Литература

1. Кравченко Е.Н. Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с.
2. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – СПб.: Питер, 2009. – 253 с.
3. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В. Основы перинатологии. – М.: МЕДпресс-информ. – 2002. – 576 с.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Т. 1. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 608 с.
5. 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. – Т. 1, № 1. – С. 22–27.

6. Иванов Д.О. Неврологические нарушения у недоношенных детей, перенесших инфекционно-септический процесс в неонатальный период // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 69–73.

7. Барашичев Ю.И. Перинатальная неврология. – М.: Трида-Х, 2001. – 640 с.

8. Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. и др. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – № 5. – С. 85–89.

9. Зедгенизова Е.В., Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Церебральная гемодинамика как критерий тяжести и эффективности лечения постгипоксических состояний у новорожденных // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 57–63.

10. Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Прийма Н.Ф., Петренко Ю.В. Особенности показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 76–82.

11. Кудренко А.С., Пеннигина И.З. Анализ причин смертности плодов и новорожденных при родовых травмах // Естественные и гуманитарные науки. – 2007. – Т. 4. – Вып. 2. – С. 32–35.

12. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Иванов Д.О., Курганский А.В. О негативной роли концепции пейсмекера в современной теории родовой схватки // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 6. – С. 46–51.

13. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Иванов Д.О., Милль К.В. О миогенном механизме синхронизации и координации сокращений утеромыоцитов во время родовой схватки человека // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 3. – С. 33–40.

14. Власюк В.В., Лобзин Ю. В., Несмеянов А. А. Закономерность взаимосвязи между расположением области периастиального застоя крыши черепа и локализацией разрывов мозжечкового намета у плодов и новорожденных, родившихся при самопроизвольных родах в головном предлежании / В сб.: Научные открытия–2010. – М., 2011. – С. 13–15.

15. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. – СПб.: Нестор-История, 2009. – 252 с.

16. Орлов Ю.А. Руководство по диагностике и лечению черепно-мозговой травмы у детей. – Киев: ВИПОЛ, 2002. – 160 с.

17. Бадалян Л.О. Детская неврология. – М.: МЕДпресс-информ. – 2001. – 608 с.

18. Сафонов И.В., Гребенников В.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии (лекция) // Рос. журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 2000. – № 1. – С. 69–80.

19. Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Цейтлин М.А. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С. 94–112.

20. Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Фот А.Ю. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель гестации // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 78–88.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е.П. Колесова, А.Л. Маслянский, О.П. Ротарь, А.О. Конради

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Колесова Екатерина Павловна – научный сотрудник НИЛ «Эпидемиологии АГ» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; *Ротарь Оксана Петровна* – кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией «Эпидемиологии артериальной гипертензии» ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; *Маслянский Алексей Леонидович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; *Конради Александра Олеговна* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккура-това, дом 2., Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail : kolesova@almazovcentre.ru (Колесова Екатерина Павловна).

Резюме.

В настоящей статье рассматривается проблема сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом. Проведен анализ множества статей и работ различных авторов по данной тематике. Освещена роль воспалительного процесса, в том числе иммунного в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Проанализированы особенности атеросклеротического процесса, АГ, структурных изменений сердца, а также субклинические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы: эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости сосудистой стенки. Особое внимание уделено роли различных антител в развитии атеросклеротического процесса и влияния некоторых групп препаратов, применяемых в лечении ревматоидного артрита на развитие кардиальной патологии.

Ключевые слова:

Ревматоидный артрит, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки.

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E. Kolesova, A. Maslianskii, O. Rotar, A. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, str. Akkuratova 2, Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: kolesova@almazovcentre.ru (Ekaterina Kolesova – researcher in scientific laboratory «Epidemiology of Hypertension»).

Abstract.

This article is about the problem of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. We carried out the analysis of a set of articles and works of various authors in the field of this topic. The role of inflammation, including immune in the genesis of cardiovascular disease was discussed. The features of atherosclerosis, hypertension, structural changes of the heart, and also subclinical signs of vascular and cardiac damage: endothelial dysfunction, increased arterial stiffness. Particular attention is paid to the role of different antibodies and the effect of certain groups of drugs used in the treatment of RA.

Key words:

Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, coronary heart disease, hypertension, endothelial dysfunction, vascular stiffness.

Статья поступила в редакцию 01.07.2012, принята к печати 15.07.2012

В настоящее время ревматические болезни (РБ) характеризуются широкой распространенностью, высокими показателями ежегодной первичной заболеваемости, поражением населения всех возрастных категорий, и включают в себя более 100 нозологических форм. Анализ динамики первичной и общей заболеваемости популяции указывает на постоянное увеличение числа больных с диагностированным диагнозом РБ. По данным государственной статистики, за период с 1990 г. по 2000 г. число зарегистрированных больных с РБ выросло с 8,6 млн до 12,7 млн. и на 50% увеличился относительный показатель заболеваемости (распространенности): с 5820 до 8600 на 100000 населения [1].

Эпидемиологические исследования указывают на значимое сокращение ожидаемой продолжительности жизни у больных широким спектром РБ, в числе которых следует отметить диффузные заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит, спондилоартриты, в сравнении с популяционным уровнем. В основе патогенеза большинства форм РБ лежит опосредованный иммунологическими механизмами хронический воспалительный процесс, приводящий к морфологическим изменениям в пораженных органах и тканях (органах-мишенях). Хотя спектр поражаемых органов-мишеней является уникальным для конкретных нозологических форм, в последнее десятилетие обращено внимание исследователей на некоторые общие закономерности, присущие различным вариантам РБ. Следует отметить, что РБ как таковые редко служат причиной смерти, ведущая роль в танатогенезе больных воспалительными ревматическими заболеваниями принадлежит заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Проведенные исследования указывают на значимое повышение встречаемости таких маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования, как повышение жесткости сосудистой стенки и субклинический атеросклероз (по данным ультразвукового исследования сонных артерий) у больных многими воспалительными ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева и др.) в сравнении с популяционным уровнем.

Высказываются гипотезы о ведущей роли воспалительного процесса в патогенезе поражения эндотелия и развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных РБ. Предполагается, что ЭД является первым звеном в структуре поражения сердечно-сосудистого континуума, и способствует дальнейшему ремоделированию стенок крупных артерий. В качестве основных медиаторов поражения сосудистой стенки рассматриваются провоспалительные цитокины, аутоантитела, оксидативный стресс, также не исключено негативное влияние некоторых применяемых в ревматологии препаратов, в первую очередь глюкокортикоидных гормонов. Вышесказанное позволяет считать поражение сердечно-сосудистой системы одним из универсальных системных проявлений воспалительных РБ [2].

Одним из наиболее распространенных РБ является ревматоидный артрит (РА), который встречается с частотой 0,5–5% в различных популяциях. РА характеризуется как системное аутоиммунное заболевание, при котором воспалительный процесс поражает в основном периферические суставы с развитием эрозивно-деструктивных

изменений. Наряду с этим, в структуре РА наблюдается широкий спектр системных проявлений заболевания, наиболее охарактеризованными среди которых являются ревматоидные узелки, ревматоидный васкулит, нейропатия, специфическое поражение глаз и легких, и также некоторые другие. Использование современных эффективных средств базисной терапии РА привело к продлению и улучшению качества жизни этих пациентов, однако на первый план стали выходить проблемы лечения сопутствующих заболеваний.

Лидирующую позицию среди непосредственных причин преждевременной смерти при РА занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные ускоренным развитием атеросклероза: инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ишемический или геморрагический инсульты [3, 4]. Данные метаанализа 17 проспективных исследований (n = 92 000 пациентов) свидетельствуют о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, причем за последние 50 лет не наблюдается тенденции к ее снижению [5].

В развитии атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений важная роль принадлежит традиционным факторам риска [6, 7], прежде всего дислипидемии, которая встречается у 84% пациентов с РА [8, 9]. Однако, после исключения всех традиционных факторов риска, вероятность развития атеротромбоза при РА остается высокой, что дает основание предположить ведущую роль факторов, обусловленных самим заболеванием и принимающих участие в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. К числу нетрадиционных факторов риска относят воспалительный процесс и его маркеры. Полагают, что ведущим механизмом реализации негативного влияния воспаления на кардиоваскулярную систему является эндотелиальная дисфункция. В генезе ЭД при ревматоидном артрите основную роль играет иммунное воспаление, возникающее вследствие выработки провоспалительных цитокинов и аутоантител. Отмечена взаимосвязь между ДЭ и степенью активности воспалительного процесса при РА. По некоторым данным отмечается корреляция между степенью нарушения функции эндотелия и длительностью заболевания РА [10,11]. Длительность заболевания менее 5 лет в группе больных РА, вне зависимости от активности и стадии процесса, приводит к снижению эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у 4% больных [10]. Дисфункция эндотелия выявляется как у пациентов с длительно текущим РА, так и в ранний период болезни, в отсутствие классических кардиоваскулярных факторов риска [12–14].

Исследователи из Южно-Африканской Республики в результате работы по изучению эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных РА обнаружили, что биомаркеры ДЭ (молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-1 и ELAM-1) были выше у 74 больных РА, чем у 80 здоровых лиц. [15].

В последнее время в качестве интегрального показателя для оценки сердечно-сосудистого риска у больных РА рассматривается жесткость артериальной стенки [16], одним из методов оценки которой является определение

скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Оценка жесткости сосудов, особенно путем определения скорости распространения пульсовой волны каротидно-феморальным методом («золотой стандарт»), позволяет диагностировать поражение артерий на доклинической стадии, выявить группы людей с высоким сердечно-сосудистым риском. При снижении упруго-эластических свойств магистральных артерий, а это происходит в старших возрастных группах, при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете, нарушается их демпфирующая функция, увеличивается СРПВ. Нарушение демпфирующей функции аорты приводит к увеличению центрального систолического артериального давления (САД) и снижению диастолического артериального давления (ДАД), увеличивается пульсовое давление (ПАД). Кроме того, при увеличении СРПВ, отраженные волны возвращаются к устью аорты во время систолы, наслаиваются на центральную пульсовую волну, увеличивают (аугментируют) ПАД и САД, при этом снижается ДАД. Таким образом, высокая ригидность магистральных артерий различными путями способствует увеличению в аорте САД и снижению ДАД. Это приводит к увеличению повреждающего действия пульсовой волны на сосуды мозга, сердца, других органов, снижается кровоснабжение миокарда, других органов, при этом увеличивается нагрузка на миокард, развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная, почечная недостаточность, мозговой инсульт. Следовательно, оценка артериальной жесткости, центрального давления имеет большое значение для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска [17–19]. Существуют единичные работы, свидетельствующие о снижении эластических свойств сосудистой стенки при РА в отсутствие факторов риска ССЗ [20–22]. Увеличение жесткости артериальной стенки наряду с повышенным артериальным давлением (АД) способствует росту смертности при РА [23]. В настоящее время вопрос о вкладе хронического воспаления при РА в увеличение жесткости сосудов остается дискуссионным, кроме того, требуется дополнительное изучение динамики показателей СРПВ при развитии АГ у больных РА.

Исследователи из Мичиганского университета оценивали влияние классических (Фрамингемских) и неклассических факторов риска кардиоваскулярных заболеваний на жесткость сосудистой стенки, а также проявления эндотелиальной дисфункции в группе из 50 больных РА (критерии ACR 1987 г.). Группа больных РА формировалась по принципу низкой клинико-лабораторной активности и максимально возможного исключения традиционных факторов риска кардиоваскулярной патологии. Средняя продолжительность РА – 15 лет. Все больные находились на биологической терапии, у 82% использовались ингибиторы ФНО- α . Стандартную базисную терапию (в основном метотрексат) получали 64% больных, низкие дозы глюкокортикоидов принимали 54% больных. Исследовались следующие параметры: жесткость сосудистой стенки (Sphygmocor), эндотелиальная дисфункция (Endo-Pat2000), острофазовые маркеры (СОЭ, высокочувствительный С-реактивный белок), аутоантитела (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), липидограмма, уровень глюкозы крови, а также содержание инсулина с последую-

ющим определением индекса инсулинорезистентности НОМА, содержание IL-17 в плазме крови. По результатам исследования, наличие IL-17 было зарегистрировано у 33 из 50 больных. Пациенты, позитивные по анти-ССР аутоантителам (антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду – новый высокоспецифичный маркер РА), характеризовались достоверно более высокими значениями уровней IL-17 в плазме крови (3128,9 пг/мл против 1829 пг/мл). Показатели эндотелиальной дисфункции имели отрицательную связь с уровнем IL-17. Также индекс реактивной гиперемии отрицательно был связан с аутоиммунными нарушениями и длительным воспалительным процессом (СОЭ, уровень ревматоидного фактора и лейкоцитов), однако эти взаимосвязи не сохранялись при проведении многовариантного анализа. Пациенты, в сыворотке у которых не определялся IL-17, характеризовались достоверно лучшей функцией эндотелия. Была выявлена положительная взаимосвязь показателей сосудистой жесткости как с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (пол, частота сердечных сокращений, систолическое АД), так и с нетрадиционными (IL-17, СОЭ, уровень лейкоцитов).

Артериальная гипертензия является важнейшим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции. Наличие АГ у больных РА ассоциируется с увеличением субклинических проявлений атеросклероза сонных артерий и является одним из основных независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений [24]. По данным Н.М. Никитиной и А.П. Реброва, которые наблюдали 584 больных РА (средний возраст 51,9 года), АГ страдают 59% пациентов [25]. Теми же авторами показано, что при высокой активности РА АГ наблюдается достоверно чаще (61,8%), чем у лиц с низкой активностью (18%; $p < 0,01$). При РА отмечено частое (до 46%) и раннее формирование изолированной систолической АГ (ИСАГ) [26,27], наиболее неблагоприятной в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. Развитие ИСАГ ассоциируется с наличием высокой активности заболевания и системных проявлений [28]. Частота встречаемости АГ нарастает также с увеличением длительности РА. При продолжительности РА до 5 лет АГ страдают 33% пациентов, более 10 лет – 48% больных в возрасте до 60 лет ($p < 0,05$) [25]. По данным другого исследования в области АГ на небольшой выборке пациентов с верифицированным диагнозом РА в период наблюдения с 2007 по 2009 гг. установлено, что в течение 1 года у 34,6% пациентов с плохо контролируемой активностью РА происходило увеличение АД до верхней границы нормы или появление АГ. Частота АГ у больных РА коррелировала с возрастом, уровнем кардиоваскулярного риска, исходной величиной САД, активностью и системными проявлениями РА, что позволило предположить взаимосвязь хронического воспаления с повышением АД и, в дальнейшем, становлением АГ у этих пациентов [29]. Сходные данные об особенностях развития АГ при РА получены и другими авторами [30, 31]. Однако исследования в этой области на российской популяции пациентов являются единичными.

К возможным причинам повышения АД при РА относят наличие хронического воспаления и аутоиммунных нарушений, составляющих основу патогенеза заболева-

ния, метаболические нарушения, гиподинамию, генетические факторы и использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами [32].

В последнее время появился ряд исследований, посвященных изучению систолической и диастолической функций сердца при ревматоидном артрите [33,34]. Патологические типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) встречаются при РА с АГ в 96,4% случаев. Если у классических больных АГ без РА доминирует концентрическая гипертрофия ЛЖ (85%), то у больных РА с АГ в равной степени представлены все типы ремоделирования ЛЖ (22,3% – эксцентрическая гипертрофия, 27,2% – концентрическая гипертрофия, 36,9% – концентрическое ремоделирование левого желудочка). По данным ряда работ установлено, что у больных РА с АГ структура ремоделирования ЛЖ ближе к структуре больных с изолированной АГ, при этом ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии у них ассоциировано с ранним дебютом РА, а формирование концентрической гипертрофии ЛЖ больше зависит от характеристик АГ [35]. Для сочетания РА с АГ не характерны выраженные нарушения систолической функции ЛЖ и диастолическая дисфункция (ДД), но в 70% выявляется умеренная ДД ЛЖ. Скрытая ДД ЛЖ, определяемая при стресс-ЭХОКГ, встречается у больных РА с АГ в 24%, а ДД 1 типа – в 46%. [36]. Однако до настоящего времени остаются предметом дискуссий вопросы, касающиеся особенностей структурно-функциональной перестройки левых камер сердца при РА, в том числе при серопозитивном и серонегативном вариантах заболевания, практически не изучены вопросы частоты формирования различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с РА. Вместе с тем, изучение этих аспектов имеет научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на улучшение ранней диагностики вовлечения в патологический процесс сердца у пациентов с РА и предупреждения развития возможных осложнений.

Таким образом, несмотря на обилие фактического материала, некоторые вопросы до настоящего времени далеки от разрешения. Остается мало изученной взаимосвязь между нарушением функции эндотелия и изменениями внутрисердечной гемодинамики. Работы по оценке жесткости сосудистой стенки магистральных артерий при РА остаются единичными, особенно среди российской популяции больных РА.

При обсуждении возможных механизмов развития ИБС у больных РА, особое внимание уделено воспалению как ключевому звену в формировании атеросклеротической бляшки. Морфологические исследования атеросклеротической бляшки обнаруживают аккумуляцию активированных макрофагов, лимфоцитов (преимущественно Т-клеток), увеличение выработки провоспалительных цитокинов круга Th1 (Т-хелперы 1 типа), а также ростовых факторов [37]. Имеются данные о повышении сывороточных уровней IL-6, ФНО- α и СРБ у больных атеросклерозом. Также была показана взаимосвязь между повышением уровня воспалительных цитокинов IL-6, IL-7, IL-8, IL-18 и риском развития инфаркта миокарда и инсульта в общей популяции.

Уровень провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α и IL-6 у больных РА существенно повышен, и имеющиеся данные указывают на их независимый вклад в патогенез кардиоваскулярной патологии при РА, независимо от традиционных (Фрамингемских) факторов риска [38]. Однако остается неясным, являются ли вышеуказанные цитокины непосредственной причиной возникновения сосудистой дисфункции при РА. В последние годы внимание исследователей привлечено к участию IL-17 в качестве потенциального ключевого медиатора при многих аутоиммунных заболеваниях, и, в том числе при РА [39]. Относительно роли данного цитокина в патогенезе ССЗ у больных РА известно немного, однако имеющиеся экспериментальные и клинические работы указывают на значимую роль IL-17 в патогенезе кардиоваскулярной патологии.

На экспериментальных моделях миокардиального фиброза (крысы Wistar введение изопротеренола) и атеросклероза (LDL-R нокаутированные мыши) было продемонстрировано участие данного цитокина в патогенезе катехоламининдуцированного фиброза миокарда, и его проатерогенные эффекты, а также терапевтические эффекты блокады данного медиатора [40]. Учеными из Китая было обнаружено значимое повышение содержания IL-17 в группе пациентов с острым коронарным синдромом [41]. Очень важными представляются данные группы исследователей из Гейдельбергского университета, которые оценивали морфологию атеросклеротических бляшек, экспрессию иРНК провоспалительных цитокинов (IL-17A, IL-6, IL-22, IL-23 и других), а также оценивали клетки – источники провоспалительных цитокинов с помощью иммуногистохимии в морфологическом субстрате (бляшки), полученном при проведении операции эндартерэктомии каротидных артерий, проведенной 79 больным. Проводилось сопоставление морфологических находок и тяжестью клинической картины заболевания (инсульт, транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия). Было отмечено присутствие IL-17A в ткани бляшки, в качестве клеток-продуцентов были идентифицированы Т-клетки, макрофаги, В-клетки и плазматические клетки, причем степень экспрессии IL-17A была значимо ассоциирована с тяжестью клинических проявлений заболевания. Также экспрессия IL-17A значимо ассоциировалась с признаками повреждения (разрыва) бляшки [42].

Наряду с провоспалительными цитокинами важная роль может также принадлежать аутоантителам. Когортное исследование, проведенное канадскими учеными в группе лиц, не страдавших РБ, позволило выявить роль антинуклеарных антител и ревматоидного фактора (РФ) как независимых предикторов кардиоваскулярного риска при динамическом наблюдении за больными [43]. В связи с этим оценка влияния присутствия и спектра аутоантител у больных различными РБ на характер кардиоваскулярной патологии представляет несомненный интерес.

Помимо воспаления, известны и другие факторы риска, связанные с РА, которые могут играть роль в развитии атеросклероза и сосудистых тромбозов. К ним относятся, прежде всего, неблагоприятные кардиоваскулярные эффекты некоторых традиционно применяемых в лечении РА препаратов. Так, было показано, что назначение ЦОГ-2

(циклооксигеназа 2) селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) было связано с высоким риском острого инфаркта миокарда в течение первого месяца применения [44]. Терапия метотрексатом, приводящая к развитию гипергомоцистеинемии (фактор риска ускоренного атеросклероза), привела к снижению сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с РА, вероятно, за счет контроля активности иммунного воспаления. Группой американских исследователей был выполнен систематический обзор и мета-анализ исследований, оценивающих влияние метотрексата на частоту кардиоваскулярных осложнений (возникновение ИБС, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, внезапная коронарная смерть) у больных РБ, получавших терапию в течение, по крайней мере, 3 месяцев [45]. Всего было проанализированы данные 66334 пациентов, у которых за период наблюдения отмечено 6235 кардиоваскулярных событий. Авторами было отмечено снижение сердечно-сосудистого риска на 21% (0.73 vs 0.87), при этом риск острого инфаркта миокарда снизился на 19%. Отмечено более выраженное снижение риска в подгруппах больных наиболее тяжелыми вариантами артропатий.

Длительное лечение кортикостероидами, усугубляющее многочисленные сердечно-сосудистые факторы риска (АГ, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и нарушение толерантности к глюкозе), в действительности оказывает протективный эффект в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний, как результат уменьшения воспалительного процесса. Ретроспективное когортное исследование, оценившее факторы риска кардиоваскулярных событий в группе из 211 больных РА, наблюдаемых в течение 25 лет, позволило шведским авторам выявить снижение частоты сердечно-сосудистых событий под влиянием глюкокортикоидной терапии продолжительностью более 1 года [46].

Воспаление, атеросклероз и система коагуляции/фибринолиза имеют много общих характеристик, в том числе участие провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и интерлейкина-6 (ИЛ-6). В настоящее время многие авторы пытаются оценить влияние ФНО- α на развитие атеросклероза у больных РА. Экспериментальные исследования на мышах показывают антитромботическое действие ФНО- α , однако у людей было представлено противоположное доказательство: инфузия ФНО- α у добровольцев была связана со значительным повышением маркеров активации коагуляции, что указывает на протромботический эффект. В последние годы предпринимаются попытки оценить влияние антицитокиновой терапии, прежде всего ингибиторов ФНО- α на кардиоваскулярные риски у больных РА. Большинство исследователей сообщает о снижении на фоне такой терапии показателей жесткости сосудистой стенки и нормализации функции эндотелия. Так, независимыми группами исследователей отмечено снижение жесткости сосудистой стенки, оцениваемой по динамике скорости распространения пульсовой волны на фоне терапии этанерцептом и инфликсимабом больных РА и спондилоартритами [47–48]. Другие исследования продемонстрировали благоприятные эффекты ФНО-ингибиторов на функцию эндотелия, инсулинорезистентность, липидный профиль, и систему

коагуляции у больных РА, что свидетельствует о сокращении риска тромбоза. Все эти наблюдения показывают, что блокада ФНО- α , снижение воспаления и активация свертывания, потенциально может привести к снижению сердечно-сосудистого риска. [49–50]. Однако существуют исследования, отрицающие факт снижения сердечно-сосудистой смертности на фоне приема блокаторов ФНО- α . Так, попытки оценить влияние ингибиторов ФНО- α на выживаемость и кардиоваскулярные исходы РА были предприняты исследователями на материале когорты, состоящей из 20811 больных, наблюдаемых на протяжении 7 лет [51]. Авторами показано отсутствие влияния данной группы препаратов на композитную конечную точку (определяемую как возникновение ИБС, застойной сердечной недостаточности, атеросклеротического поражения периферических артерий, острого нарушения мозгового кровообращения, внезапной смерти). Оценка рисков изолированно для каждого из исходов показала снижение частоты возникновения цереброваскулярной патологии (отношение шансов 0,83 (доверительный интервал 0,7–0,98)). Но за последние 10 лет кардиоваскулярная смертность значимо не снизилась, и этот факт позволяет считать, что ФНО- α не является ведущим медиатором.

Таким образом, можно предполагать, что оценка характера изменений сосудистого русла при РА, как универсальной «модели» хронического воспаления, может способствовать выявлению предикторов неблагоприятного течения атеросклероза, в генезе которого, по современным представлениям, важная роль также принадлежит воспалительным механизмам, а также уточнению вклада конкретных медиаторов воспаления в механизмы атерогенеза.

Литература

1. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н., Булгакова О.В., Насонов Е.Л. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 4. – С. 10–13.
2. Roifman, Beck et al. Chronic Inflammatory Diseases and Cardiovascular Risk: A Systematic Review // Canadian Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 27, № 2. – P. 174–182.
3. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality in Early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients // Arthr. Rheum. – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2009–2010.
4. Pincus T., Keysor J., Sokka T. Patient questionnaires and formal education level as prospective predictors of mortality over 10 years in 97% of 1416 patients with rheumatoid arthritis from 15 United States private practices // J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 31, № 2. – P. 229–234.
5. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48, № 10. – P. 1309–1313.
6. Nurmohamed M., Dijkman B. Dyslipidemia, statins and rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. – 2009. – № 68. – P. 453–455.
7. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins // Clin. Exp. Rheumatol. – 2007. – № 25. – P. 102–111.

8. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите // Науч.-практич. Ревматол. – 2007. – № 5. – С. 4–10.
9. Bisoendial R.J., Stroes E.S., Kastelein J.J., et al. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – № 6. – P. 157–164.
10. Запругаева М.Е. Вазодвигательная функция эндотелия и ее роль в нарушении состояния сосудов микроциркуляторного русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой // Автореф. Дис. кандидата мед. наук: 14.00.39 – ревматология / М.Е. Запругаева; ГУ Институт ревматологии РАМН. – Москва, 2004.
11. Попкова Т.В. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. – 2007. – №5. – С. 9 – 14.
12. Hansel S, Kassig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity // Atherosclerosis. – 2003. – № 170. – P. 177–180.
13. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R., et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – № 63. – P. 31–35.
14. Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S., et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – № 22. – P. 1637–1641.
15. Patrick H. Dessein, Barry I. Joffe and Sham Singh. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. – 2005. – № 7. – P.634–643.
16. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С. и др. Ригидность артерий — интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом // Науч. – практич. Ревматол. – 2009. – № 5. – С. 38–47.
17. Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice // QJM. – 2002. – № 95. – P. 67–74.
18. Nichols W.W., O'Rourke M.F. : McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition // Oxford University Press. – 2005. – P. 624.
19. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. – 2006. – № 27. – P. 2588–2605.
20. Петрова Е.В., Дмитриева Н.С., Мясоедова Е.Е. и др. Изменение жесткости и особенности нейровегетативной регуляции при ревматоидном артрите // Вестн. новых мед. технол. – 2009. – № 16. – С. 78–80.
21. Ребров А.П., Никитина Н.М. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом // Клини. Мед. – 2008. – № 2. – С. 56–59.
22. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy // Circulation. – 2006. – № 114. – P. 1185–1192.
23. Klocke R. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – № 62. – P. 414–418.
24. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2003. – № 30. – P. 36–40.
25. Никитина Н.М., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом // Рацион. Фармакотер. в кардиологии. – 2009. – № 3. – С. 67–70.
26. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2004. – № 31. – P. 867–874.
27. Аришин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом // Науч.-практич. Ревматол. – 2005. – № 5. – С. 23–26.
28. Корягина Н.В., Мясоедова С.Е., Лебедева О.В. и др. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите // Сборник материалов V съезда ревматологов России. – 2009. – С. 57.
29. Повасарис Н.С., Петрова Е.В., Мясоедова Е.Е., Мясоедова С.Е. Эластические свойства сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом и динамика уровней артериального давления // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 6. – С. 50–55.
30. Аришин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5. – С. 23–26.
31. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2007. – № 46. – P. 1477–82.
32. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2008. – № 47. – P. 1286–98.
33. Немчинов Е.М. Функциональное состояние левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом с наличием подкожных ревматоидных узелков // Клиническая медицина. – 2006. – № 9. – С. 35–39.
34. Bharti B.B., Kumar S., Kapoor A. et al. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function in juvenile rheumatoid arthritis // J. Postgrad. Med. – 2004. – Vol. 50, № 4. – P. 262–265.
35. Arslan S., Bozkurt E., Sari R.A., Erol M.K. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease // Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 25. – P. 294–299.
36. Rexhepaj N., Bajraktari G., Berisha I. et al. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60, № 6. – P. 683–688.
37. Ridker P.M., Cushman M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N. Engl. J. Med. – 1997. – № 336. – P. 973–979.
38. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // Circulation. – 2003. – № 108. – P. 2957–2963.
39. Leipe J., Grunke M., Dechant C., Reindl C., Kerzendorf U., et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis // Arthritis Rheum. – 2010. – № 62. – P. 2876–2885.
40. Feng, Li et al. Regulatory T cells ameliorate hyperhomocysteinaemia accelerated atherosclerosis in apoE2/2 mice // Cardiovascular Research. – 2009. – № 84. – P. 155–159.
41. Liang, Zheng et al. Regulatory T cells ameliorate hyperhomocysteinaemia accelerated atherosclerosis in apoE2/2 mice // Cardiovascular Research. – 2009. – № 84. – P. 160–163.
42. Erbel C., Achenbach J., Akhavanpoor M., Dengler T.J., Lasitschka F., et al. PARP Inhibition in Atherosclerosis and its Effects on Dendritic Cells, T Cells and Auto-antibody Levels // Med. Res. – 2011. – № 16. – P. 367–374.
43. Liang K.P., Kremers H.M., Crowson C.S., Snyder M.R., Therneau T.M., Roger V.L., Gabriel S.E. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events // J. Rheumatol. – 2009. – № 36. – P. 2462–2469.
44. Andersohn F., Suissa S., Garbe E. Use of First – and Second-Generation Cyclooxygenase-2 – Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Risk of Acute Myocardial Infarction // Circulation. – 2006. – № 113. – P. 1950–1957.
45. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M., Solomon D.H., Hernan M.A., Ridker P.M. et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease // Am. J. Cardiol. – 2011. – № 108. – P. 1362–1379.
46. Wellberg-Jonsson S., Johansson H., Cihman M-L. et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset // J. Rheumatol. – 1999. – № 26. – P. 2562–2571.

47. *Maki-Petaja K., Hall F.C., Booth A.D. et al.* Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy // *Circulation*. – 2006. – № 114. – P. 1184–1192.

48. *Cypiene A., Laucevicius A., Venalis A. et al.* Non-invasive Assessment of Arterial Stiffness Indices by Applanation Tonometry and Pulse Wave Analysis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with TNF- α Blocker Remicade (infliximab) // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* – 2007. – № 50. – P. 119–122.

49. *Galarraga B., Khan F., Kumar P., Pullar T., Belch J.J.* Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – № 48. – P. 1418–23.

50. *Angel K., Provan S.A., Gulseth H.L. et al.* Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study // *Hypertension*. – 2010. – № 55. – P. 333–338.

51. *Al-Aly Z., Pan H., Zeringue A. et al.* Tumor necrosis factor- α blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis // *Transl. Res.* – 2011. – № 157. – P. 10–18.

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.Н. Курочкина¹, А.Н. Богомолов²

¹ Коми филиал ГОУ ВПО «Кировская государственная

медицинской академии Минздравсоцразвития России», г. Сыктывкар, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Курочкина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 Коми филиала ГБОУ ВПО Кировской ГМА Минздрава; *Богомолов Андрей Николаевич* – ординатор ФГБВОУ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ.

Контактная информация: Кафедра внутренних болезней №2 Коми филиала Кировской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития РФ, ул. Пушкина, 114/2, г. Сыктывкар, Россия, 167000. E-mail: olga_kgma@mail.ru; (Курочкина Ольга Николаевна).

Резюме.

Цель. Выявить возрастные и гендерные особенности ХПН на различных стадиях ХПН; определить распространенность и степень тяжести АГ у больных с различными стадиями ХПН. **Материалы и методы.** В нефрологическом отделении ГУ РК «Коми республиканская больница» отобрано методом случайной выборки и обследовано 55 больных с заболеваниями почек, осложненными ХПН 2а-3б стадии по классификации С.И. Рябова (2000 г.) (24 муж. и 31 жен.). Средний возраст составил $41 \pm 9,9$ лет (от 28 до 59 лет). Пациенты были разделены на группы по полу, стадии ХПН и возрастным подгруппам – до 40 лет и старше 40 лет. Степень снижения функциональной способности почек и стадии ХПН оценивали с использованием классификации С.И. Рябова (2000 г.). Статистическую обработку проводили с использованием программы BIostat. **Результаты.** У больных с ХПН отмечается высокая заболеваемость артериальной гипертензией – до 90%, причем у 2/3 этих больных встречается тяжелая форма АГ ($p < 0,01$). Заболеваемость АГ увеличивается с возрастом ($p < 0,01$); почти все больные ХПН старше 40 лет имеют АГ. Выявлены различия заболеваемости АГ у больных 2а стадией ХПН и больных 2б–3б стадиями: у больных 2б–3б стадий АГ встречается чаще ($p < 0,05$). Отмечается преобладание лиц мужского пола в молодом возрасте и на начальных этапах заболевания и значительное уменьшение численности мужчин с возрастом и по мере прогрессирования заболевания. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости постоянного диспансерного наблюдения, адекватного контроля АГ и активного проведения нефропротективной терапии у больных с ХПН и АГ, прежде всего у мужской части больных.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, кардиоренальный континуум.

FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

O.N. Kurochkina, A.N. Bogomolov

Komi Branch of Kirov State Medical Academy, Syktyvkar, Russia

Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: The Department of internal diseases № 2 of the Komi branch of the Kirov GMA of the Ministry of health, ul. Pushkin, 114/2, Syktyvkar, Russia, 167000. E-mail: olga_kgma@mail.ru. (Kurochkina Olga – PhD., associate Professor of the Department of internal diseases № 2 of the Komi branch of the Kirov GMA of the Ministry of health).

Abstract.

Objective: To identify age- and gender-specific CKD at different stages of chronic kidney disease, to determine the prevalence and severity of hypertension in patients with different stages of chronic renal failure. **Design and methods:** In the nephrology department of the Komi Republican Hospital randomly selected and examined 55 patients with kidney disease, chronic renal failure complicated by 2a-3b according to the classification stage, SI Ryabov (2000) (24 men and 31 women). The average age was $41 \pm 9,9$ years (28 to 59 years). Patients were divided into groups by gender, stage of CKD and age sub-groups – up to 40 years and over 40 years. The degree of reduction of functional ability of the kidneys and the stage of chronic renal failure was assessed using the classification of SI Ryabov (2000). Statistical processing was performed using the program BIostat. **Results.** In patients with chronic renal failure have a high incidence of hypertension – up to 90%, with 2 / 3 of these patients found a severe form of hypertension ($p < 0.01$). The incidence of hypertension increases with age ($p < 0.01$), almost all patients with chronic renal failure over 40 years of age have hypertension. Differences of morbidity in patients with hypertension stage CRF 2a and 2b-3b patients stages: in patients with stage 2b-3b hypertension occurs more frequently ($p < 0.05$). Marked predominance of males at a young age and in the early stages of the disease and a significant decrease in the number of men with age and as the disease progresses. **Conclusions:** The findings suggest the need for constant medical check-up, adequate control of hypertension and active nephroprotective therapy in patients with chronic renal failure and hypertension, especially among male patients.

Key words: chronic renal failure, hypertension, cardiorenal continuum.

Статья поступила в редакцию 01.06.2012, принята к печати 18.06.2012.

Актуальность

В настоящее время снижение функции почек рассматривается как фактор ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Сердечно-сосудистая патология занимает первое место среди причин смертности при ХПН [3, 4, 5]. Многие больные с хроническими заболеваниями почек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, не доживая до терминальной ХПН, то есть срока возникновения потребности в заместительной почечной терапии [4, 5]. Ежегодная кардиоваскулярная смертность гемодиализных больных многократно превышает таковую в общей популяции. Так, для больных в возрасте от 18 до 24 лет она возрастает в 120–500 раз, в возрасте 55–64 лет – в 15 раз [6]. Наиболее важным и потенциально корригируемым фактором риска ССЗ является артериальная гипертензия (АГ). У пациентов с ХПН на всех ее стадиях может наблюдаться сглаженность суточных колебаний АД за счет нарушения физиологического ночного снижения АД, что может оказывать непосредственное влияние на развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [2, 3, 7]. Взаимозависимость патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек определяет кардиоренальные взаимоотношения, как непрерывную цепь событий, составляющих порочный круг – кардиоренальный континуум [7, 9, 10]. В то же время остаются недостаточно изученными вопросы возрастных и гендерных особенностей, распространенность АГ на разных стадиях ХПН.

Материалы и методы: В нефрологическом отделении ГУ РК «Коми республиканская больница» отобрано методом случайной выборки и обследовано 55 больных с заболеваниями почек, осложненными ХПН 2а–3б стадии по классификации С.И. Рябова (2000 г.) (24 муж. и 31 жен.). Критериями включения являлись: больные с различными заболеваниями почек, имеющие ХПН 2а стадии и выше, в возрасте старше 18 лет, получающие консервативную и заместительную почечную терапию. Критерии исключения: ХПН 1 стадии, наличие сопутствующих онкологических заболеваний. Причинами ХПН явились: хронический гломерулонефрит – 70,9%, врожденные аномалии почек – 3,7%, артериальная гипертензия – 7,3%, диабетическая нефропатия – 7,3%, хронический пиелонефрит – 3,7%, системная красная волчанка – 3,6%.

Репрезентативность выборки обеспечивалась случайностью отбора пациентов для обследования. Медиана среднего возраста составила $41 \pm 9,9$ лет (от 28 до

59 лет). Пациенты были разделены на группы по полу, стадии ХПН и возрастным подгруппам – до 40 лет и старше 40 лет. Из случайно отобранных 55 пациентов в группе до 40 лет было 16 больных, старше 40 лет – 39 больных. Имели ХПН 2а стадии – 8 больных, что составило 14,5% от общего числа больных (из них до 40 лет – 6, старше 40 лет – 2; 3 муж., 5 жен.). В группе больных с ХПН 2б стадии – 14 человек, что составило 25,5%, (муж. – 8, жен. – 6; до 40 лет – 1, старше 40 лет – 13 больных). В группе больных с ХПН 3а стадией оказалось – 5 человек, или 11% (м. 4, ж 1; до 40 л. – 1, старше 40 лет – 4). Наибольшая группа больных с ХПН 3б стадии – 28 больных (9 м. и 19 ж., до 40 лет – 7, старше 40 лет – 21), из них получающих гемодиализ – 27 человек (8 м. и 19 ж.; до 40 лет – 6, старше 40 лет – 21).

Степень снижения функциональной способности почек и стадию ХПН оценивали с использованием классификации С.И. Рябова (2000г.), в связи с допустимостью использования в переходный период данной классификации наряду с классификацией хронической болезни почек (NKF K/DOQI, 2002). Измерение АД и определение стадии АГ осуществлялось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008 г.) [2].

Статистическую обработку проводили с использованием программы BIOSTAT. При нормальном распределении средние значения оценивали как $M \pm m$; сравнение двух групп проводилось с использованием критерия Стьюдента; сравнение долей оценивалось с использованием z-критерия. При отсутствии нормального распределения использовались непараметрические критерии: средние значения оценивались медианой, 25-м и 75-м процентилями, при сравнении двух величин использовались критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера. Критическое значение справедливости нулевой гипотезы принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

Количество больных в подгруппах с распределением по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Среди больных ХПН в возрасте до 40 лет отмечается преобладание мужчин – в 1,7 раз больше, чем женщин; наиболее существенное численное преобладание мужчин этого возраста на ранних стадиях ХПН – в группе больных со 2а–3а стадиями заболевания (в 2 раза больше, чем женщин). В возрасте старше 40 лет наблюдается численное преобладание женщин – в 1,8 раз больше,

Таблица 1

Распределение больных ХПН по полу и возрасту

Стадия ХПН (С.И.Рябов, 2000 г.)	Всего больных с ХПН				
	Всего n, (%)	До 40 лет		Старше 40 лет	
		Муж. n (%)	Жен. n, (%)	Муж. n, (%)	Жен. n, (%)
2а, n (%)	8 (14,5%)	3 (50,0%)	3 (50%)	0	2 (100%)
2б, n (%)	14 (25,5%)	1 (100%)	0	7 (53,8%)	6 (46,2%)
3а, n (%)	5 (9,1%)	2 (100%)	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)
3б, n (%)	28 (50,9%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	5 (23,8%)	16 (76,2%)
Всего, n (%)	55 (100%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	14 (35,9%)	25 (64,1%)

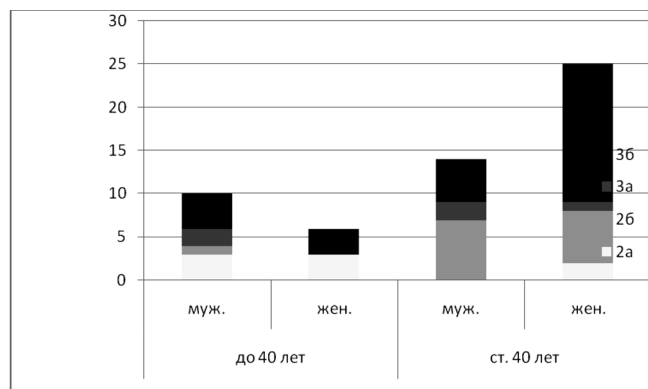


Рис. 1. Распределение больных по группам в зависимости от возраста и пола

чем мужчин ($p < 0,05$); особенно это заметно в группе больных с терминальной стадией ХПН, где количество женщин больше числа мужчин в 3,2 раза ($p = 0,002$). В обеих возрастных группах среди больных со 2а–3а стадиями ХПН численность мужчин больше, чем женщин, в 1,3 раза.

Большой интерес, на наш взгляд, представляет тот факт, что доля мужчин в группе больных с ХПН 3б стадии старше 40 лет значительно отличается от аналогичного показателя в группе больных моложе 40-летнего возраста ($p = 0,046$). В группе до 40 лет доля больных с ХПН 3б стадии среди мужчин составляет 40%, среди женщин – 50%. В группе старше 40 лет доля больных с терминальной ХПН среди мужчин составила 35,7%, тогда как среди женщин – 64% (рис. 1).

ХПН 3б стадии характеризуется численным превосходством женщин – их в 1,9 раза больше, чем мужчин, причем в этой стадии в возрасте до 40 лет мужчин в 1,3 раза больше, чем женщин, после 40 лет – женщин больше, чем мужчин, в 3,2 раза ($p < 0,05$).

Факт преобладания численности мужчин в возрастной подгруппе моложе 40 лет и на более ранних стадиях развития ХПН (2а–3а стадии) свидетельствует о более раннем развитии и более быстром прогрессировании ХПН до терминальной стадии у лиц мужского пола по сравнению с женщинами. Этому, по-видимому, способствует более высокая распространенность факторов риска ХБП среди мужского населения, чем у женщин (в том числе более высокая заболеваемость сердечно – сосудистыми заболеваниями, курение).

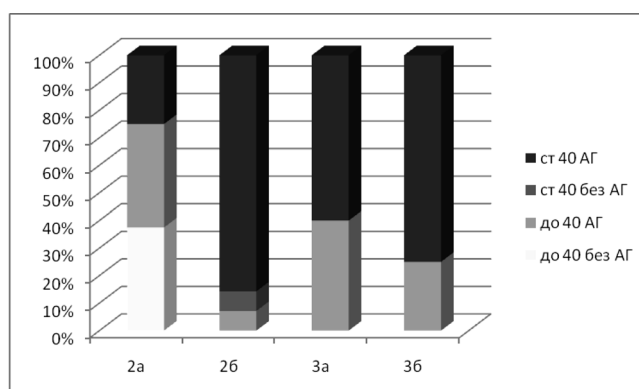


Рис. 2. Распределение больных по стадиям ХПН, возрасту, факту наличия артериальной гипертензии

Преобладание женщин в структуре больных с ХПН 3б стадии, особенно в возрасте старше 40 лет, может быть расценено как косвенное подтверждение факта более ранней гибели мужчин с ХПН в более молодом возрасте от сердечно-сосудистой и иной патологии.

Обращает внимание высокая распространенность артериальной гипертензии у больных с хронической почечной недостаточностью (табл. 2).

АГ выявлена у 92,7% больных. Распространенность артериальной гипертензии в обеих возрастных группах среди мужчин на 5,5% выше, чем среди женщин. Особенно заметна разница в группе больных моложе 40 лет – АГ развивается у мужчин в 1,4 раза чаще, чем у женщин; в старшей возрастной группе разница составляет 4,2%. Данный факт подтверждает более раннее начало развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин по сравнению с женщинами, что, в свою очередь, способствует более быстрому прогрессированию у них хронической почечной недостаточности.

Отмечается увеличение распространенности АГ у больных ХПН с возрастом: так, у больных в возрасте до 40 лет АГ зарегистрирована в 81,3% случаев, старше 40 лет – у 38 больных – 97,4% ($p = 0,09$). Данный факт подтверждает рост распространенности АГ при увеличении длительности ХПН (рис. 2).

У больных ХПН чаще встречается АГ тяжелого течения. Так, АГ 2 стадии выявлена у 18 больных (34,7%), АГ 3 стадии – у 33 больных (65,3%) ($p < 0,01$).

Выявлено увеличение распространенности АГ у больных обоего пола с более тяжелым течением ХПН. У больных ХПН 2а ст. выявлена АГ в 62,5% случаев;

Таблица 2

Распространенность артериальной гипертензии у больных ХПН

Стадия ХПН (С.И.Рябов, 2000 г.)	Доля больных с АГ				
	Всего n (%)	До 40 лет, n (%)		Старше 40 лет, n (%)	
		м	ж	м	ж
2а, n (%)	5 (62,5%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	2 (100,0%)
2б, n (%)	13 (92,9%)	1 (100,0%)	0	7 (100,0%)	5 (83,3%)
3а, n (%)	5 (100,0%)	2 (100,0%)	0	2 (100,0%)	1 (100,0%)
3б, n (%)	28 (100,0%)	4 (100,0%)	3 (100,0%)	5 (100,0%)	16 (100,0%)
Всего, n (%)	51 (88,8%)	9 (91,7%)	4 (66,7%)	14 (100,0%)	24 (95,8%)

в возрасте до 40 лет – у 50% больных, старше 40 л. – у 100% больных. У больных 2б стадии ХПН – АГ выявлена в 92,8% случаев, из них АГ 2 стадии – у 4 больных (все старше 40 лет), 3 стадии – у 9 (до 40 лет – 1, после 40 лет – 8). У всех 5 больных 3а стадии ХПН выявлена АГ 3 стадии (100%). У больных ХПН 3б ст. АГ выявлена в 92,8%, в возрасте до 40 лет – у 71,4% больных, старше 40 лет – в 100% случаев.

Распространенность АГ у больных ХПН 2а стадии меньше, чем у больных ХПН 2б-3б стадии ($p < 0,001$); различия в распространенности АГ между больными ХПН 2б, 3а и 3б стадии не достоверны. Данный факт подтверждает увеличение распространенности АГ при нарастании тяжести ХПН.

Таким образом, у больных с ХПН отмечается высокая заболеваемость артериальной гипертензией – до 90%, причем у 2/3 этих больных встречается тяжелая форма АГ; заболеваемость АГ увеличивается с возрастом и по мере нарастания тяжести ХПН, причем значительно чаще со 2б стадии ХПН; отмечается преобладание лиц мужского пола в молодом возрасте и на начальных этапах заболевания и значительное уменьшение численности мужчин с возрастом и по мере прогрессирования заболевания.

Вывод

Полученные данные свидетельствуют о необходимости постоянного диспансерного наблюдения, адекватного контроля АГ и активного проведения нефропротективной терапии у больных с ХПН и АГ, прежде всего у мужской части больных.

Литература

1. Моисеев В.С., Мухин Н.А. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6, Прил. 3. – 20 с.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив 2004. – № 6. – С. 39–46.
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине // Артериальная гипертензия 2006. – Т. 12, № 3. – С. 185–193.
4. Томилина Н.А., Бигбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболевания почек // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 87–92.
5. Шилов Е.Н., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 75–78.
6. «Нефрология»: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 4, Прил. 2. – 28 с.
8. Швецов М.Ю., Фомин В.В. Хроническая почечная недостаточность – пандемия, которую можно остановить. Перспективы современной нефропротективной стратегии // Качество жизни. Медицина. – 2006. – № 4. – С. 96–107.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – № 39 (Suppl 1). – P. 266.
10. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Hypertension. – 2003. – № 42. – P. 1050–1065.

ОЦЕНКА ДИЕТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРОДУКТА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ СИНДРОМЕ

В.А. Доценко, Л.В. Мосийчук, В.С. Власов

*ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Владимир Антонович Доценко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены питания и диетологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, главный диетолог комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ, заслуженный деятель науки России, академик РАЕН и МАНЭБ; *Мосийчук Лариса Васильевна* – доцент кафедры гигиены питания СЗГМУ им. И.И. Мечникова; *Власов Владимир Сергеевич* – аспирант кафедры гигиены питания СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Контактная информация: Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, кафедра гигиены питания и диетологии, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015. E-mail: docen@bk.ru (Доценко Владимир Антонович).

Резюме.

Целью работы явилось изучение диетической эффективности использования нового специализированного диетического продукта «Мед с ростками пшеницы, зеленым чаем и маточным молочком “Кардио”» при избыточной массе тела и ожирении с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом. *Материалы и методы исследования.* Объектом исследования в работе был новый специализированный диетический продукт, который изучался на двух группах пациентов с избыточной массой тела и ожирением с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Пациенты основной группы находились на стандартной низкокалорийной диете и получали в течение 3 недель дополнительно по 4–5 чайных ложек исследуемого диетического продукта в день во время приема пищи (завтрак, обед, полдник, ужин) с чаем, кисломолочными и другими напитками. Контрольная группа имела сходных по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии и находилась в аналогичных условиях терапевтического и диетического лечения с основной группой, но не получала в комплексной диетотерапии исследуемый специализированный диетический продукт. *Результаты.* Результаты клинко-диетических исследований указывают на положительный диетический эффект использования нового специализированного продукта в питании пациентов с избыточной массой тела и ожирением с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Это подтверждалось снижением клинической симптоматики, улучшением антропометрических, функциональных и биохимических показателей крови. *Выводы.* Результаты исследования дают основание рекомендовать специализированный диетический продукт «Мед с ростками пшеницы, зеленым чаем и маточным молочком “Кардио”» для профилактики и лечения лицам с избыточной массой тела и ожирением при метаболическом сердечно-сосудистом синдроме в дозе 4–5 чайных ложек в день во время приема пищи с различными напитками.

Ключевые слова: избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистая система, диетическая эффективность.

EVALUATION OF DIETARY EFFICIENCY OF NEW SPECIALIZED PRODUCT OF THE METABOLIC CARDIOVASCULAR SYNDROME

V.A. Dotsenko, L.V. Mosiychuk, V.S. Vlasov

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, Russia, 195271. E-mail: docen@bk.ru (Vladimir A. Dotsenko – DM, Head of the department of Food Hygiene North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Nutritionist Chief of the Health Committee of the Government of St. Petersburg and North-West of Russia, Honored Worker of Science, Academy of Natural Sciences and IAELS).

Abstract.

The aim of this work was to study the dietary efficiency of the new specialized dietary product «Honey with wheat sprouts, green tea and royal jelly “Cardio”», with overweight and obesity with metabolic cardiovascular syndrome.

Materials and methods. The object of research in a new special dietary product, which was studied in two groups of patients with overweight and obesity with various diseases of the cardiovascular system. Patients of the group were on a standard low-calorie diet and received within 3 weeks, an additional 4–5 teaspoons of the investigated product in the diet daily with meals (breakfast, lunch, afternoon snack, dinner) and tea, milk and other beverages. The control group was similar by sex, age, comorbidity, and the main and was in similar conditions, therapeutic and dietary treatment with the core group, but did not receive a comprehensive diet study special dietary product. **Results.** The results of clinical and dietary studies show the positive effect of dietary use of new specialized products in the diet of patients with overweight and obesity with concomitant diseases of the cardiovascular system. This was confirmed by reduction of clinical symptoms, improvement in anthropometric, functional and biochemical parameters of blood. **Conclusions.** The findings provide a basis to recommend a special diet product «Honey with wheat sprouts, green tea and royal jelly “Cardio”», prevention and treatment of people with overweight and obesity in the metabolic cardiovascular syndrome in a dose of 4-5 teaspoons day during a meal with a variety of drinks.

Key words: Overweight, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular system, diet efficiency.

Статья поступила в редакцию 01.06.2012, принята к печати 15.06.2012.

Введение

Метаболический синдром (МС), или синдром X, представляет собой симптомокомплекс, который согласно определению группы ВОЗ (1998г.) включает сочетание висцерально-абдоминального ожирения, гиперхолестеринэмию, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, толерантность к глюкозе (или сахарный диабет II типа), артериальную гипертензию [1, 2]. Факторами риска развития метаболического синдрома является нерациональное и несбалансированное питание, гиподинамия, курение и алкоголизм, хронический психоэмоциональный стресс [3–5]. Распространенность метаболического синдрома в ближайшие годы может принять характер эпидемии. Так, например, по данным ВОЗ (2003), избыточную массу тела и ожирение имеет более 1.6 млрд. жителей Земли и каждые 10 лет их число возрастает в среднем на 10% [6]. В России среди взрослого населения избыточная масса тела отмечается у 30% мужчин и 50% женщин [7].

Согласно опубликованным данным, у лиц с избыточной массой тела риск развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, а риск развития сахарного диабета в 40–60 раз выше [8, 9].

В патогенезе метаболического синдрома важное значение имеет дефицит микронутриентов и в первую очередь витаминов, макро и микроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот и других биологически активных веществ в питании современного человека.

В этой связи представляет интерес изучение специализированных диетических продуктов, обогащенных микронутриентами, при метаболическом синдроме.

Целью работы явилось изучение диетической эффективности использования нового специализированного диетического продукта «Мед с ростками пшеницы, зеленым чаем и маточным молочком “Кардио”» при избыточной массе тела и ожирении с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования в работе явился новый специализированный диетический продукт «Мед с рост-

ками пшеницы, зеленым чаем и маточным молочком “Кардио”». В рецептуру этого диетического продукта входят мед, проростки пшеницы, экстракт зеленого чая, маточное молочко, витамин С и натуральный лимонный ароматизатор. Пчелиный мед (ГОСТ 19792-2001) является самым популярным с древнейших времен и до наших дней биологически ценным продуктом, обладающим некоторыми лечебными свойствами. В состав меда входят более 70 биологически активных соединений, в том числе более 40 макро и микроэлементов, почти все витамины и фруктоза, участвующая в регулировании нервной деятельности, расширении кровеносных сосудов, улучшении питания сердечной мышцы, улучшению диуреза и метаболических процессов в организме. При этом витамины в меде обладают большой активностью, нежели синтетические, так как их биологическое действие зависит от правильного сочетания с минеральными солями, играющие в данном случае роль катализаторов обменных процессов [10]. В состав исследуемого продукта входит маточное молочко (ГОСТ 28888-90), которое улучшает трофику тканей, состояние центральной и периферической нервной системы, нормализует артериальное давление, состав крови, функции костного мозга, способствует снятию усталости, улучшает сон, память и трудоспособность, улучшает деятельность сердца, снижает уровень сахара в крови, улучшает прохождение реабилитации после инфаркта миокарда и др. [2, 11, 12]. В состав исследуемого продукта входят проростки пшеницы. Проростки пшеницы являются источником витаминов, макро и микроэлементов, аминокислот, антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазу, каталазу и др.), хлорофилл и другие биологически активные соединения. Эти компоненты обладают кроветворным, антиоксидантным, антитоксическим и омолаживающим эффектом, способны повышать иммунитет и улучшать обмен веществ [11, 12]. В этот специализированный продукт входит экстракт зеленого чая, который богат антиоксидантами (витамин С и Е), комплексом танинов и содержит до 35% фенольных кислот, кофеин и его аналоги, никотиновую кислоту, пантотеновую кислоту, витамин В₁, К, Р и др., а также эфирное масло, содержащее около 100 летучих компонентов. Танины зеленого чая способны повышать устойчивость кровеносных капилляров. В гомеопатии зеленый чай используется для улучшения

работы сердечно-сосудистой системы, при головных болях, при раздражительности и депрессии [11, 12]. В исследуемый диетический продукт входит вит.С в количестве 72 мг на 100г., который участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессах и углеводном обмене, свертываемости крови, участвует в синтезе кортикостероидов, нормализует проницаемость капилляров, ослаблении атеросклеротического процесса и профилактике простудных заболеваний [11, 12]. Таким образом в рецептуру исследуемого специализированного диетического продукта входят разрешенные ценные, лечебно-профилактические пищевые компоненты, обладающие не только пищевой, но и высокой биологической ценностью. Оценка диетической эффективности проводилась на 63 пациентах с избыточной массой тела и ожирением с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезнью I-III степени, стенокардией, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом и др.).

Все пациенты были разделены на две группы. Основная группа составляла 34 человека (из них 21 женщина), а контрольная 29 человек (из них 19 женщин). Средний возраст обследуемых составлял $53,5 \pm 5,7$ лет. Наряду с основной сердечно-сосудистой патологией у больных основной и контрольной групп имелись и другие сопутствующие заболевания (сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия и др.), частота встречаемости которых в обеих группах была приблизительно одинаковой. Пациенты основной группы находились на стандартной низкокалорийной диете и получали в течение 3 недель дополнительно по 4–5 чайных ложек специализированного продукта в день во время приема пищи (завтрак, обед, полдник, ужин) с чаем, кисломолочными и другими напитками. Контрольная группа имела сходных по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии пациентов и находилась в аналогичных условиях терапевтического и диетического лечения с основной группой, но не получала в комплексной диетотерапии исследуемый специализированный диетический продукт. Комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов включало изучение динамики, клинической симптоматики, антропометрических данных, биохимических показателей крови и ряда функциональных проб. Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных статистических компьютерных программ SPSS 13.5 для Windows. Результаты исследований представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Оценка достоверных различий средних величин проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Вначале диетических исследований специализированного продукта нами была подтверждена его безопасностью в питании здорового и больного человека. Подтверждением качества и безопасности явилась декларация фирмы-изготовителя гарантирующая то, что в исследуемом специализированном диетическом продукте отсутствуют ядовитые, сильнодействующие, наркоти-

ческие, психотропные, допинговые и другие запрещенные вещества, входящие в список ВАДА (WADA, 2008), а также не использовались синтетические лекарственные средства, нанотехнологии и наноматериалы, не использовались компоненты, полученные из генетически модифицированных организмов. Эти продукты проходят контроль в соответствии с системой контроля качества ISO 9001:2000 и HACCP, а также соответствуют требованиям International Food Standart (IFS) Version 5, October 2007.

На основании санитарно-химических, радиологических и санитарно-микробиологических исследований образцов исследуемого продукта установлено его соответствие требованиям, предусмотренным «Гигиеническими требованиями безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» (СанПиН 2.3.21078-01 индекс 1.5.6, 1.10.8) и «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)».

Клинико-диетологическая картина пациентов при поступлении в клинику была достаточно типичной в сравниваемых группах. При этом выраженность симптоматики ожирения и сопутствующих заболеваний зависела от длительности и степени тяжести заболеваний.

Динамика клинических симптомов, отмеченных у больных с сердечно-сосудистой патологией, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, в результате проводимой терапии, у больных сердечно-сосудистой патологией снижались жалобы на слабость, повышенную утомляемость, головокружение, боли в области сердца, мелькание «мушек» перед глазами, одышку, шум в ушах, отеки нижних конечностей и др.. Процент пациентов у основной группы с положительной динамикой клинических симптомов был выше по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). В результате диетотерапии у 25,7% больных основной группы и лишь у 18,2% пациентов контрольной группы больных ГБ и ИБС дозы медикаментозных средств были снижены в процессе лечения, причем уменьшение дозировки используемых лекарственных средств было тоже более выраженным в основной группе больных, употреблявших испытываемый специализированный продукт.

Анализ результатов биохимических исследований крови показывает, что включение специализированного продукта пчеловодства в качестве дополнения к базовой медикаментозной терапии способствовало улучшению биохимического статуса (см. табл. 2). Так, например, отмечалось у основной группы более значительное улучшение показателей липидного и углеводного обменов по сравнению с контрольной группой, находящейся на обычной диетотерапии и не получавшей испытываемый продукт пчеловодства (см. табл. 2).

Для оценки диетической эффективности нами проводились антропометрические и функциональные исследования, которые представлены в табл. 3.

Представленные в табл. 3 антропометрические показатели отражают положительную динамику уменьшения массы тела. Статистически достоверное ($p < 0,05$) изменения получены во всех группах сравнения за счет уменьшения массы жировой ткани. При этом полученные результаты свидетельствуют о том, что в контрольной группе пациентов редукция висцеральной жировой

Таблица №1

Динамика клинических симптомов у больных с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом ($M \pm m$)

Клинические признаки	Контрольная группа	Основная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения
Слабость	85,2 ± 9,1	51,7 ± 7,4	86,1 ± 9,3
Повышенная утомляемость	56,3 ± 5,4	38,4 ± 4,6*	62,5 ± 5,9
Головокружение	46,5 ± 6,1	32,9 ± 5,7	41,9 ± 5,8
Мелькание «мушек» перед глазами	26,4 ± 4,2	17,8 ± 3,3	27,3 ± 3,8
Эпизоды повышения АД более 150/90 мм рт ст	73,4 ± 11,7	39,5 ± 8,1	70,6 ± 9,7
Кардиалгия	69,3 ± 7,5	35,8 ± 5,9*	68,7 ± 7,3
Нарушение ритма сердечной деятельности	23,1 ± 4,1	15,6 ± 4,2	22,5 ± 3,9
Одышка	49,3 ± 5,2	30,8 ± 4,7	48,8 ± 5,0
Отёки нижних конечностей	33,2 ± 4,3	17,9 ± 3,1	34,5 ± 4,5
Шум в ушах	28,7 ± 3,7	14,8 ± 2,4*	29,2 ± 3,2

* $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у больных сердечно-сосудистой системы ($M \pm m$)

Клинические признаки	Основная группа	Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения
Общий холестерин, ммоль/л	8,7 ± 1,6	5,6 ± 0,9*	8,6 ± 2,1
Триглицериды, ммоль/л	2,9 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,54 ± 0,3	4,0 ± 0,2	4,45 ± 0,5
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,3 ± 0,1	0,96 ± 0,1	1,4 ± 0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,89 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,21 ± 0,2
КА	5,3 ± 0,5	4,2 ± 0,4*	5,1 ± 0,4
Гемоглобин, г/л	8,7 ± 2,3	9,4 ± 2,7	8,9 ± 2,4
Общий белок, г/л	79,4 ± 1,9	81,5 ± 2,1	78,9 ± 2,0
Мочевина, ммоль/л	5,8 ± 0,28	5,6 ± 0,31	6,1 ± 0,34
АЛТ, МЕ/л	22,3 ± 5,6	21,8 ± 5,4	21,8 ± 6,7
АСТ, МЕ/л	18,9 ± 4,4	17,4 ± 5,1	19,4 ± 5,8
Калий, ммоль/л	4,1 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,2 ± 0,3
Кальций, ммоль/л	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,4
Креатинин, ммоль/л	73,4 ± 3,5	71,8 ± 4,2	72,8 ± 2,9
Глюкоза, ммоль/л	6,9 ± 0,5	5,1 ± 0,4*	6,5 ± 0,8
Вит. С, ммоль/л	49,2 ± 4,7	86,3 ± 5,7*	46,3 ± 5,1

* $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения.

Таблица 3

Динамика антропометрических и функциональных показателей у обследованных пациентов ($M \pm m$).

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения
Рост (м)	1,67 ± 0,1	1,67 ± 0,1	1,68 ± 0,1
Масса тела (кг)	83,1 ± 2,4	76,9 ± 1,98*	84,4 ± 2,4
%жира	31,5%	30,6%	31,5%
Масса жировой ткани (%)	26,1 ± 0,87	23,5 ± 0,73*	26,5 ± 0,81
ИМТ	30,0 ± 1,4	27,57 ± 1,2	30,3 ± 1,1
ОТ(см)	98,6 ± 5,3	91,2 ± 4,8	97,6 ± 4,9
ОБ (см)	107,2 ± 5,9	101,2 ± 5,3	110,0 ± 5,5
ОТ/ОБ	0,92 ± 0,05	0,9 ± 0,05	0,89 ± 0,05
САД (мм.рт.ст.)	145,4 ± 6,2	132,6 ± 5,8*	144,2 ± 6,5
ДАД (мм.рт.ст.)	88,4 ± 3,4	79,8 ± 3,2*	90,0 ± 4,4
ЧСС уд/мин	76,5 ± 2,3	68,4 ± 2,1*	75,3 ± 2,4
Петехии на коже (шт)	2,1 ± 0,3	1,4 ± 0,3	2,2 ± 0,3

* $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

ткани была менее значительной по сравнению с пациентами основной группы, получавших дополнительно специализированный диетический продукт. Уменьшение массы висцерального жира рассматривается как благоприятный прогностический признак при метаболическом сердечно-сосудистом синдроме.

Как видно из приведенных данных в табл. 3, в процессе уменьшения массы тела у пациентов наблюдалось снижение уровня артериального давления. При этом у пациентов основной группы в большей степени снижалась масса тела и более выражено было снижение артериального давления, чем в контрольной группе. Это можно объяснить тем, что в основной группе пациентов происходит более выраженное уменьшение массы абдоминального жира, что способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Обнаруженное снижение количества петехий на коже у основной группы пациентов указывает на улучшение сосудистой стенки капилляров кожи на фоне использования специализированного диетического продукта по сравнению с контрольной группой, находящихся на обычной стандартной гипокалорийной диете (см. табл. 3).

Обсуждение

На основании проведенных исследований установлено высокое пищевое и биологическое качество и безопасность специализированного диетического продукта «Мед с ростками пшеницы, зеленым чаем и маточным молочком «Кардио»» в питании больного человека. Результаты клинко-диетических исследований специализированного продукта свидетельствуют об его хорошей переносимости при использовании в комплексной медикаментозной терапии больных с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы и обмена веществ. Использование этого продукта в диетическом питании больных с избыточной массой тела и ожирением с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы оказывает положительный диетический эффект. Это подтверждалось снижением клинической симптоматики сердечно-сосудистой патологии, улучшением антропометрических, функциональных и биохимических показателей у пациентов на фоне использования нового специализированного продукта. Благоприятный диетический эффект, по видимому, обусловлен улучшением метаболических процессов в организме больного человека, способствующих активации липолиза, в результате которого снижался висцеральный абдоминальный жир. В дальнейшем эти благоприятные метаболические процессы способствовали улучшению функции сердечно-сосудистой системы и поджелудочной железы, что подтверждалось улучшением артериального давления, повышением резистентности сосудов кожи, снижением холестерина и сахара в крови у пациентов основной группы.

Выводы

Результаты исследования дают основания рекомендовать специализированный диетический продукт «Мед с ростками пшеницы, зеленым чаем и маточным молочком «Кардио»» для профилактики и лечения лицам с избыточной массой тела и ожирением при метаболическом сердечно-сосудистом синдроме в дозе 4–5 чайных ложек в день во время приема пищи (с чаем, компотом, кисломолочными напитками и др.). Продолжительность приема рекомендуется в течение 2–4 недель. При наличии показаний повторный курс может быть проведен через 2–3 месяца по 2–3 раза в течение года.

Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов специализированного диетического продукта.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 208 с.
2. Тутельян В.А., Самсонов М.А. Справочник по диетологии. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.
3. Хорошилов И.Е. Роль питания в профилактике и лечении метаболического синдрома // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3–4. – 42–45.
4. Reaven G.M. Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
5. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 1514–1520.
6. Мельниченко Г.А., Роменцева Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – С. 16–43.
7. Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение. – СПб.: СПбМАПО, 2003. – 520 с.
8. Барсуков А.В., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 255 с.
9. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. – М.: Дели принт, 2008. – 31 с.
10. Тутельян В.А., Суханов Б.П., Австриевских А.Н., Поздняковский В.Н. Биологически активные добавки в питании человека: Учебник для последипломного образования врачей. – Томск: Изд-во научн-техн. лит-ры, 1999. – 296 с.
11. Доценко В.А. Практическое руководство по санитарному надзору за предприятиями пищевой и перерабатывающей промышленности, общественного питания и торговли. – 3-е изд. перераб. и доп. – СПб.: Гиорд, 2011. – 832 с.
12. Доценко В.А. Фундаментальные основы организации здорового и диетического питания и внедрение в практику здравоохранения // Вопросы здорового и диетического питания. – 2011. – № 1. – С. 14–18.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

О.М. Моисеева, Л.Б. Митрофанова, А.В. Пахомов, Н.А. Митрофанов

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Моисеева Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца; *Митрофанова Любовь Борисовна* – доктор медицинских наук, заведующая НИЛ Патоморфологии; *Пахомов Артем Вячеславович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением МРТ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, доцент кафедры «Лучевой диагностики и лучевой терапии» СПбГМА им. И.И. Мечникова; *Митрофанов Николай Алексеевич* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением «Лучевой диагностики» СПбГМА им. И.И. Мечникова, врач отделения МРТ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: omoiseeva@almazovcentre.ru (Моисеева Ольга Михайловна).

Резюме.

Обзор посвящен анализу информативности различных методов диагностики воспалительных заболеваний миокарда. В работе оценивается значение клинических данных, лабораторных тестов, методов функциональной диагностики (ЭКГ, эхокардиография), радионуклидных методов, магнитно-резонансной томографии, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований у больных с подозрением на миокардит.

Ключевые слова: миокардит, диагностика.

THE MAIN PRINCIPLES OF DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY MYOCARDIAL DISEASES

O.M. Moiseeva, L.B. Mitrofanova, A.V. Pahomov, N.A. Mitrofanov

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341 E-mail: omoiseeva@almazovcentre.ru (Olga Moiseeva – MD, Head of Noncoronary Heart Disease's Research Department).

Abstract.

In this review is analyzed the information content of different methods for diagnosis of inflammatory diseases of the myocardium. Authors discuss the importance of clinical data, laboratory tests, functional diagnostic methods (ECG, echocardiography), radionuclide techniques, magnetic resonance imaging, histological, immunohistochemical, and molecular biological studies in patients with suspected myocarditis.

Key words: diagnostics, myocarditis.

Статья поступила в редакцию 27.07.2012, принята к печати 01.08.2012.

Несмотря на значительный прогресс в изучении воспалительных заболеваний миокарда, диагностика миокардитов для большинства практикующих врачей представляет определенные трудности. Ни одно заболевание в клинике внутренних болезней, по мнению О. Shaphir, не претерпело больших преобразований в своей классификации и алгоритмах диагностики, чем миокардит за свою почти двухвековую историю [1]. При этом четких рекомендаций по ведению больных с подозрением

на воспалительное заболевание миокарда, по-прежнему, не существует, чем, вероятно, обусловлена не только гипердиагностика миокардитов на амбулаторном этапе, но и существенное снижение настороженности врачей в отношении данного заболевания при кардиомегалиях и/или желудочковых нарушениях ритма неясного генеза.

Проблемы, возникающие при постановке диагноза миокардита, во многом обусловлены отсутствием патогномичных симптомов заболевания. На основе ана-

лиза обширного клинического материала в 70-х годах прошлого века В.А. Максимов описал характерные симптомы воспалительного заболевания миокарда: боли в грудной клетке, носящие, в основном, кардиалгический характер (80%), слабость и повышенная утомляемость (56%), симптомы сердечной недостаточности (51%), сердцебиение и перебои в работе сердца (39%) [2]. Однако, по мнению создателей регистра гигантоклеточного миокардита болевой синдром, встречавшийся только у 19–21% больных, имеет меньшее значение в диагностике данного заболевания [3]. Кроме того, жалобы на боли в грудной клетке предъявляли только 27–31% больных с морфологически подтвержденным лимфоцитарным миокардитом [4]. Исключение составляли пациенты с персистирующей парвовирусной инфекцией и характерным ангинозно-подобным синдромом, появление которого связано с высокой тропностью вируса к эндотелию и развитием эндотелиальной дисфункции [5]. Наиболее типичным клиническим проявлением морфологически подтвержденного воспалительного заболевания миокарда является левожелудочковая сердечная недостаточность, которая встречалась по данным различных авторов в 57–64% случаев у больных с гигантоклеточным миокардитом, 31–69% случаев у больных с лимфоцитарным миокардитом и в 40–46% у больных с саркоидозом сердца (гранулематозный миокардит) [3,4]. Синкопальные состояния, как следствие тяжелых нарушений проводимости, чаще описывали пациенты с дифтерийным миокардитом (52%), саркоидозом сердца (23–31%) и болезнью Лайма (19%) по сравнению с больными с гигантоклеточным миокардитом (4–5%) [3, 6, 7]. В структуре внезапной смерти воспалительные заболевания миокарда встречаются достаточно часто: в 8,5% случаев, а в популяции до 35 лет в 15% случаев [8, 9]. Клиническая картина воспалительного заболевания миокарда может варьировать в зависимости от степени тяжести и остроты развития патологического процесса. Так у больных с fulminantным миокардитом ведущим клиническим синдромом является тяжелая левожелудочковая сердечная недостаточность, нередко требующая инотропной или механической поддержки [10]. Тогда как у больных с подострым миокардитом заболевание часто протекает бессимптомно, что служит причиной поздней его диагностики. По данным 3055 историй болезни пациентов с острым и хроническим миокардитом, отобранных в Европейское клиническое исследование по изучению эпидемиологии и лечения воспалительных заболеваний миокарда (ESETCID), показано, что среди многочисленных клинических проявлений данной патологии в настоящее время ведущими являются одышка (72%), боли в грудной клетке (32%) и нарушения ритма (18%) [11].

У 60–82% больных с миокардитом при обследовании выявлялась очаговая инфекция [12]. Пациенты с fulminantным (в 100% случаев) и подострым миокардитом (в 21–23% случаев) описывали перенесенное в течение последних 2–4 недель простудоподобное заболевание с клиникой респираторной или желудочно-кишечной инфекции, которое предшествует появлению симптомов со стороны сердца [13]. По данным A.L.P. Caforio 36% больных с гистологически подтвержденным миокардитом имели указания в анамнезе на острую вирусную

инфекцию в течение последних 6 месяцев [14]. При подозрении на миокардит необходимо тщательно собирать анамнез в отношении вакцинаций, приема лекарственных и токсических препаратов как возможной причине развития воспалительного заболевания миокарда. Превалирование мужчин в популяции больных с миокардитом может быть связано с гендерными особенностями иммунологического ответа [15]. Обращает внимание относительно высокий процент сопутствующих аутоиммунных заболеваний у больных с миокардитом: 19% у больных с гигантоклеточным миокардитом и 11% у всех больных с морфологически доказанным миокардитом, что подчеркивает роль нарушений аутореактивности в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда.

При физикальном обследовании могут выявляться характерные для сердечной недостаточности симптомы и реже специфические проявления заболевания, в рамках которого развивается миокардит. Поэтому особое внимание у больных с подозрением на миокардит уделяется инструментальным и лабораторным методам обследования.

Чувствительность электрокардиографических (ЭКГ) методов в диагностике миокардита не превышает 47% [16]. Малосимптомные пациенты могут иметь транзиторные изменения на ЭКГ. На ЭКГ могут регистрироваться нарушения реполяризации диффузного характера по типу уплощения или инверсии зубца Т. Вовлечение в процесс перикарда может сопровождаться изменением сегмента ST. У 31% больных с активным миокардитом встречается инфаркто-подобные варианты течения заболевания, при котором, наряду с развитием интенсивного болевого синдрома в прекардиальной области, регистрируются элевация сегмента ST в 2 и более отведениях (54%) или его депрессии (27%), а также низковольтажный патологический зубец Q (18–27%) [4, 17]. По мнению ряда авторов, патологический зубец Q может указывать на fulminantный характер течения заболевания [18]. В воспалительный процесс часто вовлекается проводящая система сердца. В результате возникают атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады, удлинение интервала QT. Наличие патологического зубца Q или полной блокады левой ножки пучка Гиса ассоциируется с высоким риском неблагоприятного исхода при воспалительных заболеваниях миокарда [19, 20]. Активный по гистологическим данным миокардит сопровождается большей частотой развития жизнеопасных желудочковых нарушений ритма (27%), чем пограничный миокардит (12,5%), часто ассоциированный с большей дилатацией левого желудочка [4]. Учитывая эти данные, следует критически относиться к заявлению, что нарушения ритма при миокардите чаще возникают в результате структурных изменений миокарда и реже встречаются в дебюте заболевания [3]. У 5% больных с воспалительными заболеваниями миокарда могут возникать синоатриальные блокады и суправентрикулярные нарушения ритма. Особый интерес представляют пациенты с изолированной фибрилляцией предсердий, у которых по данным правопредсердной эндомиокардиальной биопсии в 66% случаев выявляются гистологические признаки воспалительного поражения миокарда, в том числе и активного миокардита (25%) [21, 22].

Всем больным с подозрением на миокардит должна выполняться трансторакальная эхокардиография. По данным В. Pinamonti у 69% больных с морфологически подтвержденным диагнозом миокардита при эхокардиографии выявляется дисфункция левого желудочка без или с минимальной дилатацией левых камер сердца [23]. Правожелудочковая дисфункция встречается у 23% больных и, как правило, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом больных с воспалительными заболеваниями миокарда [24]. Наряду с глобальными нарушениями сократительной способности, у 64% больных с миокардитом обнаруживаются зоны гипо- и акинезии, а также внутрисердечные тромбы (15%). Дополнительный доплерографический анализ позволяет выявить у 7% больных с миокардитом нарушение диастолической функции левого желудочка по рестриктивному типу. Однако у ряда больных с подтвержденным миокардитом при стандартной эхокардиографии признаки дисфункции миокарда могут отсутствовать, что существенно снижает диагностические возможности метода. По мнению E. Lieback, дополнительная ультразвуковая характеристика тканей на основе оценки яркости, гетерогенности и контрастности изображения с высокой точностью (чувствительность 100%, специфичность 90%) позволяет провести грань между воспалительным заболеванием миокарда и нормальным миокардом [25]. Однако предлагаемый авторами метод, разработанный на основе математического анализа эхокардиографических данных и данных исследования биопсийного материала, нуждается в дальнейшей апробации для оценки перспектив широкого применения метода в качестве скрининговой диагностики миокардита.

Одним из важных эхокардиографических признаков острого миокардита является увеличение толщины стенок желудочков за счет их интерстициального отека [26]. В исследовании G.M. Felker с соавторами показано, что при фульминантном миокардите конечно-диастолический размер левого желудочка может быть не изменен, а типичным признаком является увеличение толщины межжелудочковой перегородки. Напротив, при подостром миокардите выявляется дилатация левого желудочка с нормальной толщиной стенок [27]. У 20% больных с «псевдогипертрофией» левого желудочка с помощью эхокардиографического метода удается проследить уменьшение толщины стенок на фоне проводимой терапии. Однако в острой фазе миокардита отек, как правило, располагается в эпикардиальных слоях стенки желудочков, что представляет определенные трудности для эхокардиографической диагностики. К сожалению, данные о возможности применения тканевой доплерографии, трехмерной эхокардиографии и новейших технологий двухмерной деформации для диагностики миокардита практически отсутствуют. Опубликованы результаты первых исследований, в которых продемонстрированы перспективы использования новейших технологий двухмерной деформации для оценки прогноза больных с острым миокардитом [28].

Для диагностики миокардита практикующими врачами активно используются лабораторные методы, информативность и целесообразность выполнения которых нуждается в отдельном обсуждении. Весь объем лабора-

торного обследования, выполняемого больным с подозрением на миокардит, может быть условно разделен на четыре группы: маркеры острого воспаления, маркеры повреждения миокарда, выявление аутоантител и возбудителя заболевания.

Синдром ускоренного СОЭ и лейкоцитоз крайне редко встречается у больных с миокардитом. Исключение составляют пациенты с активным бактериальным миокардитом [29]. У пациентов с аллергическим миокардитом и, прежде всего, с некротизирующим эозинофильным миокардитом может выявляться характерная для этих заболеваний гиперэозинофилия. Наиболее информативным маркером острого воспаления является С-реактивный белок, уровень которого значительно повышается у больных с фульминантным миокардитом по сравнению с подострым течением заболевания [30].

Согласно современным представлениям, функция главного комплекса гистосовместимости (МНС) сводится к связыванию фрагментов собственных или чужеродных антигенов (фрагменты аутоантител, вирусов) на поверхности любых соматических клеток и презентации их в виде комплекса с молекулами МНС I класса, который в дальнейшем распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8⁺Т-лимфоциты). Фрагменты чужеродных антигенов, а также белки собственных поврежденных клеток, презентуются в комплексе с молекулами МНС II класса на поверхности иммунокомпетентных клеток и распознаются CD4⁺Т-лимфоцитами. Активация Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию приводит к продукции Th₁-цитокинов (интерлейкина-2, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α , интерферона γ) и Th₂-цитокинов (интерлейкин-4, -5, -6, -13), которые могут иметь самостоятельное значение в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда [31]. В частности, интерферон- γ увеличивает протеасом-зависимую презентацию антигенов МНС I класса, что способствует дальнейшей инфильтрации миокарда иммунокомпетентными клетками и элиминации вируса [32]. Наряду с этим, γ -интерферон стимулирует продукцию интерлейкина-1, -6 и фактора некроза опухолей (ФНО) активированными макрофагами, а также повышает чувствительность кардиомиоцитов к апоптозу, что может быть причиной развития дисфункции миокарда при воспалительных заболеваниях [33]. Подтверждением данному факту служит увеличение сердечно-сосудистой летальности у больных с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [34]. Однако, по мнению ряда авторов, независимым предиктором летального исхода и тяжелого с использованием механической поддержки течения фульминантного миокардита является не высокий уровень ФНО- α и С-реактивного белка, а концентрация противовоспалительного цитокина, интерлейкина-10 [35]. Для наблюдения за течением воспалительных заболеваний миокарда предлагается оценивать концентрацию неоптерина и β 2-микроглобулина в сыворотке крови [36]. Продукцию неоптерина антигенпрезентирующими клетками стимулирует γ -интерферон, эффект которого может потенцировать ФНО- α . Однако повышение уровня неоптерина не является специфическим маркером воспалительного поражения миокарда и

часто выявляется у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью невоспалительного генеза [37].

На модели экспериментального аутоиммунного миокардита показано, что развитию воспалительного заболевания миокарда препятствует не снижение числа цитотоксических лимфоцитов, а снижение $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Кроме того, развитие экспериментального миокардита можно предупредить с помощью ингибиторов МНС II класса [38]. Таким образом, ключевую роль в патогенезе миокардита играет не гуморальный, а клеточный иммунный ответ и, прежде всего, МНС II – $CD4^+$ Т-лимфоцитарный его путь. Подтверждением данной теории служит снижение числа Т-супрессоров, а также увеличение Т-хелперов и экспрессии молекул II класса МНС при гистологическом исследовании эндомикардиальных биоптатов у больных с миокардитом. Особый интерес представляет популяция $CD4^+CD25^+$ Т-регуляторных клеток, которые участвуют в поддержании иммунологической ауто толерантности и иммунного гомеостаза, подавляя аномальный иммунный ответ. Показано, что уменьшение числа $CD4^+CD25^+$ Т-регуляторных клеток приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, усиливает иммунный ответ на бактериальную и вирусную инфекцию и является пусковым механизмом развития парадоксальных аллергических реакций на традиционные вещества в окружении человека [39]. Транскрипционный фактор Foxp3 является не только специфическим маркером субпопуляции Т-лимфоцитов, но и оказывает существенное влияние на развитие и функцию регуляторных Т-клеток. Недостаток данного фактора может приводить к возникновению тяжелых аутоиммунных реакций, о чем свидетельствует уменьшение числа $CD4^+CD25^+$ Foxp3⁺ или $CD4^+CD25^-$ Foxp3⁺ клеток в экспериментальных исследованиях [40]. Однако практического применения исследования субпопуляционного состава циркулирующих лимфоцитов у больных с воспалительными заболеваниями миокарда пока не имеют. Наибольшую ценность при подозрении на воспалительное заболевание миокарда имеет определение уровня С-реактивного белка ультрачувствительным методом. Дополнительную информацию о степени тяжести заболевания можно получить при исследовании цитокинового профиля: уровня интерлейкина-10, фактора некроза опухолей- α , неоптерина. Однако прогностическая ценность этих неспецифических тестов нуждается в дальнейшем изучении в рамках многоцентровых клинических исследований.

Для дифференциального диагноза болевого синдрома в грудной клетке и выявления повреждения миокарда используются кардиоспецифические белки, тропонины, которые не являются диагност-специфическими маркерами. Уровень тропонина может быть повышен как у больных с коронарной патологией, так и при вторичном ишемическом повреждении миокарда на фоне острой постгеморрагической анемии, гипертрофии миокарда, тахикардии, воспалительных заболеваний миокарда и перикарда, инфильтративных заболеваний миокарда, в условиях повышенного напряжения миокарда (при тромбэмболии легочной артерии, сердечной недостаточности, легочной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких), при гиперкатехоламинемии, токсическом повреждении миокарда, ишемическом инсульте, внутри-

черепных кровоизлияниях, эпилептических припадках, системной воспалительной реакции организма или сепсисе [41]. Описаны также случаи ложноположительного теста на тропонин за счет перекрестных реакций при повышении уровня билирубина, свободного гемоглобина, ревматоидного фактора, гетерофильных антител, продуктов деградации фибрина, а также при повышенном образовании аутоантител к тропонину. Несмотря на высокую специфичность метода определения активности креатинкиназы МВ изоформы (100%) для диагностики поврежденных миокарда при воспалительных заболеваниях сердца, чувствительность его не превышает 6% [42]. У 35% больных с гистологически верифицированным миокардитом в многоцентровом клиническом исследовании МТТ (Myocarditis Treatment trial) выявлено повышение концентрации тропонина I: чувствительность метода 34%, специфичность 89% [43]. Большая чувствительность (53%) и специфичность метода (96%) неинвазивной диагностики миокардита по уровню тропонина Т в исследовании B. Lauer, вероятно, связана с особенностями анализируемой группы пациентов, в которой диагноз миокардита в 93% случаев поставлен на основании иммуногистохимических методов и только в 5% случаев по гистологическим критериям [44]. Следует отметить, что нормальный уровень тропонина или креатинкиназы МВ ни в одном из исследований не исключал диагноз миокардита. Чаще всего повышенную концентрацию тропонина, которая коррелировала со степенью тяжести клинических проявлений сердечной недостаточности, выявляли в течение первого месяца от начала воспалительного заболевания миокарда. У пациентов с клиникой сердечной недостаточности неясного генеза повышение уровня тропонина может указывать на текущий воспалительный процесс. Поэтому определение концентрации тропонина в сыворотке крови рекомендуется выполнять всем больным с подозрением на миокардит [45]. Однако прогностического значения повышенный уровень тропонина не имеет, так как не установлено прямых корреляций между степенью повышения тропонина I и тяжестью миокардита по гистологическим данным. По данным M. Imazio у 32% больных с перикардитом выявляется повышение концентрации тропонина I в сыворотке крови, что свидетельствует о вовлечении в процесс миокарда [46].

Процесс образования антимиокардиальных антител, среди которых основное значение имеют антитела к сарколеммальным, миофибриллярным и митохондриальным белкам кардиомиоцитов, а также антитела к β_1 -адренорецепторам, мускариновым рецепторам, Na^+K^+ -АТФазе, ламинину и тропонину, связан с феноменом «молекулярной мимикрии». Антитела к сарколеммальным и миофибриллярным белкам кардиомиоцитов выявляются у 12–75% больных с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и не являются специфическими, так как могут встречаться у 4–34% практически здоровых лиц [47]. Антитела к Na^+K^+ -АТФазе выявляются у 26% больных ДКМП и всего у 2% практически здоровых лиц. Появление антител к Na^+K^+ -АТФазе при ДКМП ассоциировано с высоким риском развития внезапной смерти на фоне жизнеопасных желудочковых нарушений ритма [48]. Высокий риск развития желудочковых нарушений ритма просле-

живается и у 38% больных ДКМП, имеющих антитела к β_1 -адренорецепторам [49]. Наличие антител к мускариновым рецепторам ассоциировано с увеличением риска развития фибрилляции предсердий у больных с ДКМП. Несмотря на неспецифический характер антимиекардиальных антител, их появление у больных ДКМП ассоциировано с прогрессирующим течением заболевания: в 69% случаев против 37% в группе сравнения [50]. Избыток иммуноглобулинов G (IgG) в миокарде приводит к его повреждению за счет активации системы комплемента. Однако, по мнению ряда авторов, кардиотоксичностью обладают только антитела, относящиеся к IgG 3 класса, о чем свидетельствует улучшение гемодинамических показателей у больных ДКМП после их удаления на фоне эффективной иммуносорбционной терапии [51]. Кроме того, присутствие аутоантител может приводить к нарушению кальциевого гомеостаза и функционального состояния митохондрий, что в итоге сопровождается снижением сократительной способности кардиомиоцитов [52]. Антитела к β_1 -адренорецепторам способствуют увеличению их плотности на цитоплазматической мембране кардиомиоцитов, что увеличивает риск развития апоптоза в условиях гиперкатехоламинемии [53]. Иммунизация тропонином I, но не тропонином T может приводить к развитию экспериментального миокардита, тяжесть воспаления при котором коррелирует с экспрессией провоспалительных хемокинов и рецепторов программируемой гибели клеток в миокарде [54].

Традиционные серологические и микробиологические методы в настоящее время актуальны только для диагностики невирусных миокардитов. Использование этих методов для диагностики вирусной природы заболевания имеет низкую чувствительность и специфичность [55]. Однако, низкий уровень IgG, повышение IgM и IgA у больного кардиальными симптомами может указывать на вирусную этиологию заболевания, но прямую причинно-следственную связь выявленной вирусной инфекции с развитием миокардита можно подтвердить только на основании эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), что связано с широкой распространенностью вирусов в природе.

ЭМБ показана в случае персистирующей или прогрессирующей дисфункции миокарда, ишемический генез которой исключен после проведения коронарной ангиографии [56]. Однако следует помнить, что миокардит может развиваться и у пациентов с исходным поражением коронарных артерий. ЭМБ выполняется под местной анестезией, с помощью гибких биотомов (компаний "Cordis" или "Stanford-Caves") из стандартных доступов: правожелудочковая – через v. jugularis и v. femoralis, а левожелудочковая – через a. femoralis, под контролем флуороскопии, эхокардиографии, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии. Двухмерная эхокардиография может применяться только для биопсии внутрисердечных образований, тогда как трехмерная эхокардиография может заменить компьютерную томографию. Катетеризации артерий должна сопровождаться адекватной дезагрегантной терапией или терапией гепарином. Из одного региона получают более 1 биоптата (оптимально 5–10) размером 2–3 мм. ЭМБ, в случае, если она выполняется в специализированных

центрах, относительно безопасная процедура. Так данным трех клинических центров Германии, в которых в течение 11 лет выполнено 3048 диагностических ЭМБ через правую v. femoralis, летальных осложнений не зарегистрировано [57]. ЭМБ сопровождалась перфорацией стенки с тампонадой сердца в 0,08% случаев, а в 0,04% случаев развивались нарушения проводимости, требующие временной электрокардиостимуляции.

Традиционно биоптаты фиксируются 10% забуференным формалином. Использование замороженных срезов для гистологических исследований ведет к потере информации. В дальнейшем гистологические срезы окрашиваются гематоксилин-эозином, по ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome) для оценки стромальногального компонента, толуидиновым синим и азур-эозином для качественной и количественной оценки воспалительных инфильтратов. Дополнительно выполняется ШИК-реакция для исключения гликогенозов, а также окраска конго красным и окраска по Перлсу для исключения амилоидоза и гемохроматоза у пациентов после 50 лет [58]. Для выявления маркеров воспаления и подтверждения активации иммунитета при воспалительных заболеваниях миокарда используется иммуногистохимическая окраска на адгезионные молекулы ICAM-1, ICAM-3; иммуноглобулины Ig A, Ig G, Ig M, компоненты системы комплемента C3, C1q, C4d, экспрессия которых свидетельствует об активации гуморального иммунитета. Но наиболее информативными тестами служит иммуногистохимическая окраска на антигены МНС II класса (HLA-DR) и иммунофенотипические маркеры лимфоцитов и макрофагов (CD-3, CD-4, CD-8, CD-68, CD45RO). Исследование биоптатов с антигенами МНС II класса позволяет повысить чувствительность и специфичность морфологической диагностики миокардита с 38% и 78% до 80% и 85%, соответственно [59]. F. Calabrese предлагает оценивать тяжесть воспалительного процесса при морфологическом исследовании по типу воспалительного инфильтрата (гистотип), степени повреждения кардиомиоцитов и интенсивности воспаления (степень тяжести) и наличию фиброза (стадирование) [60]. Активный миокардит диагностируется при наличии некроза кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего не менее 14 лимфоцитов и/или макрофагов на 1 мм² [61]. В зависимости от гистотипа инфильтрат может включать другие типы клеток: нейтрофилы, эозинофилы, плазмциты, гигантские многоядерные клетки. Присутствие макрофагов свойственно как стадиям некроза кардиомиоцитов, так и стадиям репарации. Кроме того, большое количество макрофагов характерно для миокардита, вызванного парвовирусной инфекцией [62].

ЭМБ используется не только для верификации диагноза, но и для уточнения этиологии воспалительного заболевания миокарда. В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях подтверждена высокая информативность полимеразной цепной реакции (ПЦР) по сравнению с иммуногистохимическим методом для идентификации вирусной инфекции в миокарде. В зависимости от клинической выборки вирусный геном ПЦР методами определяется у 23–68% больных с миокардитом и ДКМП [61]. С помощью ЭМБ на сегодняшний день выявлено около 20 различных вирусов, кото-

рые принимают участие в развитии миокардита, причем спектр этих вирусов постоянно меняется. Так на смену энтеровирусной инфекции с 1995 года постепенно приходит аденовирусная как основная причина развития воспалительных заболеваний миокарда [63]. Последние годы активно изучается роль парвовируса В19, а также вирусов гепатита С, гриппа, цитомегаловируса и Эпштейн-Барр вируса в патогенезе современного миокардита. В 12% случаев причиной развития миокардита является сочетанная инфекция, чаще всего выявляется сочетание парвовируса В19 и герпес-вируса 6 типа [64]. Однако, вирусный геном нередко выявляется у пациентов без кардиальной патологии. В частности, с помощью ПЦР энтеровирусы и аденовирусы находят у 60% доноров и 47% реципиентов для трансплантации сердца, что может быть связано как с контаминацией исследуемого материала, так и с персистирующими вирусами [65]. Поэтому в соответствии с руководством по ЭМБ ПЦР рекомендуется проводить только в специализированных лабораториях, где, наряду со стандартной ПЦР, выполняется ПЦР в реальном времени для оценки вирусной нагрузки и определения клинических порогов, позволяющих дифференцировать активную вирусную инфекцию от латентной. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют данные о репликативной способности кардиотропных вирусов, что, несомненно, имеет большое значение при оценке прогноза больных с миокардитом [66].

Несмотря на то, что ЭМБ остается «золотым стандартом» диагностики миокардита, применение данного метода ограничено узкими клиническими показаниями, высокими требованиями к центру, проводящему иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования, низкой информативностью метода в случае неправильного или позднего забора материала. Наряду с этим, недостаточная специфичность и чувствительность рутинных методов исследования диктует необходимость поиска современных визуализирующих методов для диагностики миокардита, среди которых основное место занимают радиоизотопные исследования и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Проведенные ранее клинические и экспериментальные исследования подтверждают возможность использования сцинтиграфии миокарда с галлием-67 для верификации воспалительных заболеваний миокарда (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) [67]. Преимуществом данного метода считается возможность дифференциальной визуализации миокардиального и перикардиального повреждения. Однако, основным недостатком при относительно высокой чувствительности (87%) и отрицательной предсказательной ценности (98%) является низкая специфичность метода (36%) [68].

Для визуализации локальных и диффузных повреждений миокарда была предложена сцинтиграфия с антимозиновыми антителами, мечеными индием-111 (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С), которая, по мнению авторов, имеет высокую чувствительность – 100%, но низкой специфичностью – 50% [69]. Еще более низкую чувствительность и специфичность метода (91% и 31%, соответственно) выявляют у больных с гистологически подтвержденным миокардитом [70]. Если срав-

нить два неинвазивных метода диагностики повреждения миокарда: сцинтиграфию с антимозиновыми антителами и уровень тропонина I в сыворотке крови, то первый метод при своей более высокой чувствительности (83% против 34%) бесспорно проигрывает второму по специфичности в диагностике миокардита (53% против 89%). Дополнительным ограничением сцинтиграфического метода является длительное радиационное воздействие после введения радиофармпрепарата (48 часов), а также отсутствие меченных антимозиновых антител на территории России.

Дополнительную информацию неспецифического характера о состоянии можно получить при сцинтиграфии миокарда с метайодбензилгуанидином (123-MIBG). На примере болезни Чагаса (паразитарный миокардит) доказана связь между симпатической денервацией миокарда, выявляемой с помощью 123-MIBG, и нарушением сократительной способности при миокардите [71].

Важным патогенетическим звеном развития миокардита является апоптоз кардиомиоцитов. В настоящее время активно ведутся поиски наиболее информативных неинвазивных методов диагностики апоптоза с помощью специфических антител к аннексину V, которые мечаются технецием-99м для визуализации миокарда в процессе однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭТ), конъюгируются с магнитными наночастицами для МРТ или ультразвуковыми контрастными частицами для эхокардиографии [72].

Практические врачи в нашей стране активно используют сцинтиграфию с мечеными технецием-99м аутолейкоцитами для диагностики миокардита. Однако, в рутинной практике этот метод рекомендуется только для уточнения локализации инфекционных (бактериальных) осложнений, в том числе и миокардиальных, у больных с сепсисом, инфекционным эндокардитом и остеомиелитом [73,74]. Возможность диагностики лимфоцитарных миокардитов и, прежде всего, вирусных с помощью данного метода не доказана.

Сцинтиграфия с технецием-99м имеет высокую клиническую значимость при оценке ишемии миокарда, так как позволяет выявить жизнеспособные кардиомиоциты. Наряду с этим, избыточное поглощение технеция-99м может быть маркером воспаления и некроза миокарда. Поэтому ОФЭТ с технецием-99м в настоящее время признан наиболее информативным методом поражения сердца при саркоидозе, наряду со сцинтиграфией миокарда с галлием-67 (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) [67]. Дефекты перфузии миокарда, указывающие на фиброзные изменения в миокарде, можно выявить и с помощью сцинтиграфии с таллием-201. Однако, эти методы редко используются в клинической практике, что обусловлено их ограниченными диагностическими возможностями и высоким радиационным воздействием.

МРТ – наиболее информативный для диагностики воспалительных заболеваний миокарда метод, так как идеально передает мозаичность состава ткани в условиях воспаления [75]. Кино-МРТ позволяет выявить функциональные изменения в миокарде, и эти данные носят неспецифичный характер и фактически дублируют эхокардиографические показатели. Дополнительную и

порой решающую информацию в диагностике миокардитов обеспечивает МРТ с контрастным усилением, в качестве которого используются вещества, содержащие тяжелый парамагнитный металл гадолиний. Наиболее распространенным является метод позднего контрастного усиления (late gadolinium enhancement, LGE), при котором МРТ проводится через 15-20 минут после введения контрастного вещества. Нормальный миокард достаточно быстро накапливает контрастное вещество и быстро его выводит. Отсутствие выведения контрастного вещества в отсроченную фазу отражает наличие необратимых процессов в миокарде, таких как некроз кардиомиоцитов и фиброз. При проведении дифференциального диагноза между миокардитом и ишемической болезнью сердца наибольшее значение имеет локализация выявленных изменений. Для миокардита наиболее характерно поражение боковой, передней и нижней стенок левого желудочка. Кроме того, повреждение миокарда при воспалительных заболеваниях, как правило, располагается субэпикардially, реже трансмурально или интрамурально, а зоны патологической задержки контрастного вещества могут не соответствовать областям кровоснабжения коронарных артерий. Специфичность метода LGE значительно возрастает у больных с активным по гистологическим критериям миокардитом (84%) и снижается в отсутствии некроза кардиомиоцитов, что характерно для пограничного миокардита (44%) [76]. Поэтому для диагностики воспалительных заболеваний миокарда дополнительно используется метод раннего контрастного усиления (early gadolinium enhancement, EGE), отражающий обратимые изменения в сердечной мышце. Патофизиологической основой данного метода служит увеличение кровенаполнения сосудистого русла миокарда, а также усиление проницаемости сосудистой стенки в условиях воспаления. При оценке степени EGE сигнал от измененного миокарда сравнивается с сигналом от скелетной мышцы (m. erector spinae), который традиционно принимается за «стандартный».

Для повышения специфичности диагностики острого миокардита применяется метод T_2 взвешенных изображений (T_2 -weighted imaging, T_2 -WI), который позволяет выявить зоны отека ткани миокарда с повышенным сигналом за счет большего содержания жидкости. В соответствии с МРТ критериями (Lake Louise Consensus Criteria) диагноз воспалительного заболевания миокарда наиболее вероятен, если присутствуют, по крайней мере, 2 из 3 критериев (LGE, EGE, T_2 -WI) [77]. Низкая информативность МРТ в первые 7 дней от начала заболевания может быть обусловлена очаговым процессом. Поэтому у пациентов с подозрением на миокардит по клиническим критериям целесообразно повторить исследование через 1–2 недели. Наличие глобальных или региональных нарушений сократимости, а также перикардит служит дополнительным критерием в пользу воспалительного заболевания миокарда.

Для диагностики хронического миокардита может быть применен метод постконтрастных мгновенных градиентных последовательностей типа TurboFLASH (перфузия миокарда), который позволяет получить контрастное усиление различного уровня на ранних и поздних стадиях миокардита [78]. Более интенсивный диф-

фузный сигнал от сердечной стенки, возникающий, как правило, на седьмой день от начала заболевания (поздняя стадия), связан с распространением зоны отека и воспаления в поврежденных тканях. На ранних стадиях процесс более ограничен и сигнал от него менее интенсивный. Несмотря на то, что МРТ постепенно становится основным инструментом неинвазивной диагностики миокардита, эти данные нуждаются в дополнительной проверке, которая не возможна без морфологического подтверждения воспалительного заболевания миокарда.

Завершает обзор литературы, посвященный основным принципам диагностики воспалительных заболеваний, сводная таблица, которая позволит оценить информативность различных инструментальных и лабораторных тестов у больного с подозрением на миокардит (таблица). Появление новых и совершенствование существующих способов диагностики воспалительных заболеваний миокарда продиктовано необходимостью повысить информативность неинвазивных методов, что будет способствовать ранней диагностике заболевания и предупредит развитие жизнеопасных осложнений.

Литература

1. Saphir O. Myocarditis; general review, with analysis of 240 cases // Arch. Pathol. – 1941. – № 32. – P. 1000–1051.
2. Максимов В.А. Миокардиты. – М.: Медицина, 1979. – С. 239.
3. Okura Y., Dec G.W., Hare J.M. et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 322–329.
4. Angelini A., Crosato M., Boffa G.M. et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications // Heart. – 2002. – Vol. 87, №3. – P. 210–215.
5. Bultmann B.D., Klingel K., Sotlar K. et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease // Hum. Pathol. – 2003. – Vol. 34. – P. 92–95.
6. Stockins B.A., Lanas F.T., Saavedra J.G., Opazo J.A. Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradyarrhythmias: assessment of results of ventricular pacing // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 72, №2. – P. 190–191.
7. Fish A.E., Pride Y.B., Pinto D.S. Lyme Carditis // Infect Dis Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 22, №2. – P. 275–288.
8. Fabre A., Sheppard M.N. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death // Heart. – 2006. – Vol. 92, № 3. – P. 316–320.
9. Basso C., Carturan E., Corrado, Thiene G. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity // Cardiol. Clin. – 2007. – Vol. 25, №3. – P. 423–429.
10. McCarthy R.E. III, Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, № 10. – P. 690–695.
11. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A., Schonian U., Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) // Herz. – 2000. – Vol. 25, – № 3. – P. 279–285.
12. Палеев Н.П., Одинокоева В.А., Гуревич М.А., Найшутт Г.М. Миокардиты. – М.: Медицина. 1982. – 272 с.

13. Hess O.M., McKenna W., Schultheiss H. CHAPTER 18. Myocardial Disease // The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Second Edition. – Oxford University Press, New York, 2009. – P. 665–716.
14. Caforio A.L., Calabrese F., Angelini A. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28, № 11. – P. 1326–1333.
15. Huber S., Sartini D. T cells expressing the Vgamma1 T-cell receptor enhance virus-neutralizing antibody response during coxsackievirus B3 infection of BALB/c mice: differences in male and female mice // Viral Immunol. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 730–739.
16. Morgera T., Di Lenarda A., Dreaz L., et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes // Am. Heart J. – 1992. – Vol. 124, № 2. – P. 455–467.
17. Cooper L.T. Jr. Myocarditis // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360, – № 15. – P. 1526–1538.
18. Demangone D. ECG Manifestations: noncoronary heart disease // Emerg. Med. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 113–131.
19. Nakashima H., Katayama T., Ishizaki M. et al. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance // Jpn Heart J. – 1998. – Vol. 39, № 6. – P. 763–774.
20. Magnani J.W., Danik H.J., Dec G.W., DiSalvo T.G. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151, № 2. – P. 463–470.
21. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., Morgante E. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 4. – P. 1180–1184.
22. Sekiguchi M., Hasegawa A., Hiroe M. et al. Inclusion of electric disturbance type cardiomyopathy in the classification of cardiomyopathy: A current review // Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 81–88.
23. Pinamonti B., Alberti E., Cigalotto A. et al. Echocardiographic findings in myocarditis // Am. J. Cardiol. – 1988. – Vol. 62, № 4. – P. 285–291.
24. Mendes L.A., Dec G.W., Picard M.H. et al. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis // Am. Heart J. – 1994. – Vol. 128, № 2. – P. 301–307.
25. Lieback E., Hardouin I., Meyer R. et al. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 135–142.
26. Morimoto S., Kato S., Hiramitsu S. et al. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis // Circ. J. – 2003. – Vol. 67, № 6. – P. 490–494.
27. Felker G.M., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, № 1. P. 227–232.
28. Hsiao J.F., Koshino Y., Bonnicksen C.R. et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 28, № 5. PMID: 22736428 [Epub ahead of print].
29. Haddad F., Berry G., Doyle R.L. Active Bacterial Myocarditis: A Case Report and Review of the Literature // J. Heart Lung Transplant. – 2007. – Vol. 26, № 7. – P. 745–749.
30. Gupta S., Markham D.W., Drazner M.H., Mammen P.P. A. Fulminant myocarditis // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2008. – Vol. 5, № 11. – P. 693–706.
31. Kawai C. From Myocarditis to Cardiomyopathy: Mechanisms of Inflammation and Cell Death: Learning From the Past for the Future // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 8, P. 1091–1100.
32. Luo H., Wong J., Wong B. Protein degradation systems in viral myocarditis leading to dilated cardiomyopathy // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 85, № 2. – P. 347–356.
33. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions // Journal of Leukocyte Biology. – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 163–189.
34. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н., Сучков С.В. и др. Цитокины как лечебный и диагностический инструмент у больных миокардитом // Вестник РАМН. – 2005. – Vol. 5. – P. 8–13.
35. Nishii M., Inomata T., Takehana H. et al. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 6. – P. 1292–1297.
36. Samsonov M., Fuchs D., Reibnegger G. et al. Patterns of serological markers for cellular immune activation in patients with dilated cardiomyopathy and chronic myocarditis // Clin. Chem. – 1992. – Vol. 38, № 5. – P. 678–680.
37. Samsonov M., Lopatin J., Tilz G.P. et al. The activated immune system and the renin-angiotensin-aldosterone system in congestive heart failure // J. Intern. Med. – 1998. – Vol. 243, № 2. – P. 93–98.
38. Yoshikawa T., Baba A., Nagatomo Y. Autoimmune Mechanisms Underlying Dilated Cardiomyopathy // Circ. J. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 602–607.
39. Shevach E. M. CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells: more questions than answers // Nat. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 2, № 6. – P. 389–400.
40. Ono M., Shimizu J., Miyachi Y., Sakaguchi S. Control of autoimmune myocarditis and multiorgan inflammation by glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (high), Foxp3-expressing CD25⁺ and CD25⁻ regulatory T cells // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176, № 8. – P. 4748–4756.
41. NACB WRITING GROUP MEMBERS, Wu A.H.B., Jaffe A.S., Apple F.S. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of Cardiac Troponin and B-Type Natriuretic Peptide or N-Terminal proB-Type Natriuretic Peptide for Etiologies Other than Acute Coronary Syndromes and Heart Failure // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53, № 12. – P. 2086–2096.
42. Greaves K., Oxford J.S., Price C.P. et al. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163, № 2. – P. 165–168.
43. Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates // Circulation. – 1997. – Vol. 95, № 1. – P. 163–168.
44. Lauer B., Niederau C., Kuhl U. et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30, № 5. – P. 1354–1359.
45. Tsai S., Chu S., Hsu C. Use and interpretation of cardiac troponins in the ED // American Journal of Emergency Medicine. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 331–341.
46. Imazio M., Demicheli B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 12. – P. 2144–2148.
47. Caforio A.L.P., Tona F., Bottaro S. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy // Autoimmunity. – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 35–45.
48. Baba A., Yoshikawa T., Ogawa S. Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase: Possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 1153–1159.
49. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A., Anzai T., Mitamura H., Ogawa S. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 418–424.
50. Caforio A.L.P., Mahon N.G., Baig M.K. et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoan-

tibodies predict disease development in asymptomatic relatives // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 76–83.

51. *Staudt A., Bohm M., Knebel F. et al.* Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 19. – P. 2448–2453.

52. *Kallwellis-Opapa A., Dörner A., Poller W.C. et al.* Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy // *Clin. Res. Cardiol.* – 2007. – Vol. 96, № 7. – P. 469–480.

53. *Yoshikawa T., Baba A., Nagatomo Y.* Autoimmune Mechanisms Underlying Dilated Cardiomyopathy // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 602–607.

54. *Kaya Z., Katus H.A., Rose N.R.* Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure // *Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 134, № 1. – P. 80–88.

55. *Dennert R., Crijns H.J., Heymans S.* Acute viral myocarditis // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 17. – P. 2073–2082.

56. *Cooper L.T., Baughman K.L., Feldmann A.M. et al.* The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 24. – P. 3076–3093.

57. *Holzmann M., Nicko A., Kuhl U. et al.* Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1722–1728.

58. *Cunningham K.S., Veinot J.P., Butany J.* An approach to endomyocardial biopsy interpretation // *J. Clin. Pathol.* – 2006. – Vol. 59, № 2. – P. 121–129.

59. *Magnani J.W., Dec G.W.* Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. 876–890.

60. *Calabrese F., Angelini A., Carturan E., Thiene G.* Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: histomorphological diagnosis // *Ernst Schering Res Found Workshop*. – 2006. – Vol. 55. – P. 305–321.

61. *Chimenti C., Frustaci A.* Histopathology of myocarditis // *Diagnostic histopathology*. – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 401–407.

62. *Tavora F., Gonzalez-Cuyar L. F., Dalal J.S. et al.* Fatal parvoviral myocarditis: A case report and review of literature // *Diagn. Pathol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 21–28.

63. *Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T., Rihal C.S.* Diagnosis and treatment of viral myocarditis // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – Vol. 84, № 11. – P. 1001–1009.

64. *Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al.* High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 7. – P. 887–893.

65. *Guarner J., Bhatnagar J., Shieh W. et al.* Histopathologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction assays in the study of cases with fatal sporadic myocarditis // *Human Pathology*. – 2007. – Vol. 38, № 9. – P. 1412–1419.

66. *Andreoletti L., Leveque N., Boulagnon C. et al.* Viral causes of human myocarditis // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 102, № 6–7. – P. 559–568.

67. *Klocke F.J., Baird M.G., Lorell B.H. et al.* ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1318–1333.

68. *O’Connell J.B., Henkin R.E., Robinson J.A. et al.* Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis // *Circulation*. – 1984. – Vol. 70, № 1. – P. 58–62.

69. *Yasuda T., Palacios I.F., Dec G.W. et al.* Indium 111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis // *Circulation*. – 1987. – Vol. 76, № 2. – P. 306–311.

70. *Narula J., Khaw B.A., Dec G.W. et al.* Diagnostic accuracy of antimyosin scintigraphy in suspected myocarditis // *J. Nucl. Cardiol.* – 1996. – Vol. 3, № 5. – P. 371–381.

71. *Simoes M.V., Pintya A.O., Bromberg-Marin G. et al.* Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas’ cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86, № 9. – P. 975–981.

72. *Korngold E.C., Jaffer F.C., Weissleder R. et al.* Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease // *Heart Fail Rev.* – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 163–173.

73. *Фадеев Н.П., Сухов В.Ю., Хубулава Г.Г. и др.* Возможности сцинтиграфии с мечеными аутолейкоцитами в обнаружении очагов воспаления и нагноения // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2002. – № 3. – С. 45–50.

74. *Gutflen B., Lopez de Souza S.A., Martins F. P. et al.* Use of ^{99m}Tc-mononuclear leukocyte scintigraphy in nosocomial fever // *Acta Radiol.* – 2006. – Vol. 47, № 7. – P. 699–704.

75. *ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance* // *Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 23. – P. 2614–2662.

76. *De Cobelli F., Pieroni M., Esposito A. et al.* Delayed gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 8. – P. 1649–1654.

77. *Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al.* Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 17. – P. 1475–1487.

78. *Laissy J.P., Messin B., Varenne O. et al.* MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences // *Chest*. – 2002. – Vol. 122, № 5. – P. 1638–1648.

79. *Herskowitz A., Ahmed-Ansari A., Neumann D.A. et al.* Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a nonhistologic marker of myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15, № 3. – P. 624–632.

РАДИОЧАСТОТНЫЕ МЕТКИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМОЙ СЕРДЦА

В.Е. Бабокин^{1,2}, В.М. Шипулин¹, Р.Е. Баталов¹, С.В. Попов¹

¹ ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томск

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

Вадим Егорович Бабокин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН; *Шипулин Владимир Митрофанович* – профессор, руководитель отд ССХ НИИ кардиологии СО РАМН; *Баталов Роман Ефимович* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ кардиологии СО РАМН; *Попов Сергей Валентинович* – профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии СО РАМН.

Контактная информация: ФГБУ «НИИ Кардиологии» СО РАМН, ул. Киевская, 111-А, Томск, Россия, 634012. (Бабокин Вадим Егорович).

Резюме.

Аневризма левого желудочка сердца (АЛЖ) в постинфарктном периоде ухудшает прогноз ИБС из-за сопутствующих осложнений. Желудочковые аритмии являются причиной летальности у 50% больных с ремоделированным левым желудочком (ЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда [1]. Исследование MADIT II (the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) показало, что для спасения жизни пациентов с выраженной левожелудочковой дисфункцией необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора [2]. В настоящее время не вызывает сомнений необходимость хирургического лечения аневризмы сердца, которое позволяет улучшить прогноз и клиническое течение заболевания [3–7].

Целью исследования явилось повышение эффективности хирургического лечения больных с постинфарктными АЛЖ, осложненными желудочковыми нарушениями ритма, за счет применения радиочастотной абляции (РЧА) и оптимального иссечения поврежденного эндокарда.

Ключевые слова: желудочковая тахикардия, постинфарктная аневризма сердца.

RFID TAGS IN THE SURGICAL TREATMENT OF VENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS WITH POST-INFARCTION HEART ANEURYSM

V.E. Babokin^{1,2}, V.M. Shipulin¹, R.E. Batalov¹, S.V. Popov¹

¹ Science Research Institute of cardiology, Tomsk, Russia

² City clinical hospital behalf of S.P. Botkin, Moscow, Russia

Corresponding author: Science Research Institute of cardiology, 111A Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012. (Vadim E. Babokin – PhD, Senior Researcher of Cardiovascular Surgery Department.).

Abstract.

Left ventricular aneurysm (LVA) in post-MI worsens the prognosis of coronary artery disease because of associated complications. Ventricular arrhythmias are the cause of mortality in 50% of patients with left ventricular remodeling (LV) function after myocardial infarction [1]. Study MADIT II (the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) showed that in order to save the lives of patients with severe left ventricular dysfunction requires implantation of a cardioverter-defibrillator. [2] No doubt the need for surgical treatment of aneurysms of the heart, which can improve the prognosis and clinical course of the disease [3–7].

The aim of the study was to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with postinfarction LVA complicated by ventricular arrhythmia due to using radiofrequency ablation (RFA) and the optimal excision of damaged endocardium.

Key words: ventricular tachycardia, post-infarction heart aneurysm.

Статья поступила в редакцию 01.06.2012, принята к печати 10.06.2012.

Материал и методы

Всего обследовано 168 пациентов, которым была выполнена операция по поводу постинфарктных АЛЖ преимущественно передне-перегородочной локализации. Диагноз устанавливался на основании результатов эхокардиографии (Эхо-КГ), коронаровентрикулографии (КВГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В обследование больных перед операцией было включено электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ) с электроанатомической реконструкцией ЛЖ [8], определяли области замедленного проведения, зоны возможного re-entry и индуцируемость ЖТ. Выявленные аритмогенные зоны отмечали радиочастотной (РЧ) меткой с помощью абляционного электрода при мощности РЧ тока 45 Вт и орошении физиологическим раствором 17 мл в минуту [9]. РЧ метки ставили на границе патологических зон для их дальнейшей хирургической резекции во время операции на открытом сердце. Затем во время операции выполняли резекцию пораженного эндокарда по РЧ меткам. Следующий этап: эндовентрикулярная пластика ЛЖ по стандартной методике [7, 10]. Эндокардэктомия была выполнена у 74 пациентов, которые составили основную группу, при этом было резецировано 48 ± 21 см² (от 18 до 83) эндокарда ЛЖ. В контрольную группу вошли 94 человека, которым резекция эндокарда не выполнялась.

Средний возраст пациентов составил 55 ± 2 и 53 ± 2 года соответственно в основной и контрольной группах. Все пациенты ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), осложнившийся АЛЖ, давностью 4 ± 1 в среднем до операции в обеих группах.

Перед операцией у больных преимущественно диагностировался III-IV функциональный класс (ФК) стенокардии, состояние соответствовало в основном II-III ФК хронической сердечной недостаточности по NYHA. У всех больных по результатам вентрикулографии и Эхо-КГ были признаки постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Так, в среднем у пациентов основной группы конечно-диастолический индекс ЛЖ (КДИ) был увеличен до 116 мл/м², конечно-систолический индекс (КСИ) – до 74 мл/м², фракция выброса ЛЖ (ФВ) была снижена до 39%, у пациентов контрольной группы: КДИ – 111 мл/м², КСИ – 68 мл/м², ФВ – 40%. Проведенная МРТ фазы диастолы в синхронизирующем режиме показала периметры повреждения миокарда 56% и 50% от всего периметра миокарда ЛЖ. По типам аневризмы [11] группы разделились следующим образом: 1 типу соответствовало 55% основной и 59% контрольной группы, 2 типу – 35% и 34%, 3 типу – 9% и 7% соответственно.

По данным холтеровского мониторирования желудочковая экстрасистолия встречалась у 43% пациентов основной и 49% – контрольной группы. По клиническим данным и данным инструментального обследования пациенты обеих групп достоверно не отличались.

130 пациентам обеих групп проводилась резекция аневризмы и реконструкция ЛЖ по Дору [10], 38 – в модификации Мениканти [7]. Остаточный объем полости ЛЖ ограничивался специальным сайзером, который рассчитывался по физиологической норме 50–60 мл/м² площади тела пациента и фиксировался кисетным швом. Для закрытия полости ЛЖ использовалась эндокардиальная синтетическая заплатка площадью от 5 до 20 см².

Дополнительная обработка РЧА зон возможных re-entry, отдаленных от рубца, была выполнена у 19% больных основной группы. 26 пациентам обеих групп выполнена пластика фиброзного кольца митрального клапана опорным кольцом. Аортокоронарное шунтирование выполнено у всех пациентов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SSPS 11.5 for Windows. Нормальность закона распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Вилка. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Качественные данные описывались частотой встречаемости или ее процентом. В случае нормального закона распределения для проверки достоверности различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента. Для проверки достоверности различия количественных данных использовали Z-критерий (точный критерий Фишера). Для проверки достоверности различия послеоперационной летальности использовался метод Каплан-Майера. Все статистические показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На госпитальном этапе умер один пациент (1%) основной группы от синдрома малого выброса на 12 сутки после операции. В контрольной группе летальность составила 6%: у трех пациентов диагностирован периперационный инфаркт миокарда, два пациента погибли от синдрома малого выброса, один пациент умер от нарушения мозгового кровообращения. У восьми пациентов этой же группы были зафиксированы желудочковые нарушения ритма в раннем послеоперационном периоде. Отдаленная летальность через год после операции составила 5% в основной группе и 13% в контрольной группе.

Через 2 недели после выполненного вмешательства по результатам Эхо-КГ произошло статистически достоверное ($p < 0,01$) изменение показателей в сравнении с дооперационными данными: увеличение ФВ до 48% и 51%, уменьшение КДИ до 80 и 79 мл/м², КСИ до 49 и 47 мл/м² у пациентов основной и контрольной групп соответственно. Статистически достоверной разницы в показателях гемодинамики до и после операции между группами выявлено не было.

При анализе результатов было решено выделить в отдельные группы пациентов, которым в до- и послеоперационном периоде выполнялось ЭФИ с электроанатомической реконструкцией ЛЖ. В 1 группу вошли 38 пациентов из основной группы, во 2 группу 32 пациента из контрольной группы. В раннем послеоперационном периоде у пациентов 1 группы, кроме одного, отмечено улучшение показателей ЭФИ: зоны «электрического рубца» фиксировались лишь в области эндовентрикулярной заплатки, области сниженного потенциала исчезли вовсе, переходные зоны (от 0,5 до 1,5 мВ) занимали ограниченный участок без возможности появления re-entry и индуцирования ЖТ. У одного пациента 1 группы с неполной эндокардэктомией была индуцирована мономорфная ЖТ.

У пациентов 2 группы спонтанные приступы ЖТ по данным холтеровского мониторирования были зафиксиро-

рованы в 5 случаях, а в 7 случаях была индуцирована ЖТ во время ЭФИ, что в сумме составило 38% пациентов. Одиннадцати из них были имплантированы АИКД с целью вторичной профилактики внезапной смерти.

Обсуждение

Поврежденный инфарктом миокарда ЛЖ является источником фатальных желудочковых нарушений ритма. Эта проблема беспокоит ученых всего мира уже несколько десятилетий [1–2, 12]. Современные исследования показали, что источником мономорфных и полиморфных преждевременных желудочковых сокращений является зона миокарда приграничная к рубцовой ткани АЛЖ [13]. Эпикардальное картирование дает информацию о наличии зон возбуждения в ЛЖ и примерную анатомию их локализации для дальнейшего хирургического лечения [3, 10, 12]. Проведенное до операции эндокардиальное ЭФИ с электроанатомической реконструкцией ЛЖ наглядно демонстрирует нарушения в проводящей системе сердца. При изучении результатов эндокардиального ЭФИ нами выявлена закономерность поражения миокарда и изменение его электрофизиологических свойств. У больных, перенесших передний обширный ИМ, осложнившийся аневризмой, определяются зоны низкоамплитудного желудочкового потенциала менее 0,5 мВ – это зона рубца, чаще всего анатомически это верхушка ЛЖ с захватом части передней стенки и МЖП. Здоровый миокард имеет амплитуду потенциала выше 1,5 мВ. Интерес представляет переходная зона от 0,5 до 1,5 мВ, расположенная между рубцом и здоровым миокардом, где и фиксируются двойной потенциал и/или замедленное проведение, способные привести к возможным re-entry и желудочковой тахикардии. Чтобы отметить патологические зоны, выявленные во время ЭФИ, мы использовали РЧА. Визуально РЧ метки представляют собой пятна желто-коричневого цвета с четкими границами размером 4–5 мм, сохраняющиеся после нанесения аппликации в течение 7–10 дней, по данным интраоперационного наблюдения. Имея четкие визуальные границы поврежденного эндокарда, в которые входят и переходные зоны между здоровыми тканями и рубцом, где чаще всего и находится источник re-entry, хирургу остается лишь выполнить резекцию эндокарда в пределах этих границ. Известные хирургические способы лечения больных с постинфарктной АЛЖ, заключаются в частичном исключении поврежденных участков эндокарда из полости левого желудочка чаще без их резекции, что оставляет источники ЖТ в самом сердце. Использование РЧА во время ЭФИ позволяет определить границы для резекции эндокарда. Отдаленные от рубцового поражения участки возможного re-entry, не вошедшие в зону резецированного эндокарда, дополнительно обрабатываются РЧА. Тем самым исключается патологическая ткань, а здоровая остается нетронутой, это позволяет избежать осложнений в виде синдрома малого выброса при излишней резекции, либо в виде ЖТ при недостаточной эндокардэктоми. Что также доказал единственный случай индукции ЖТ в послеоперационном периоде у пациента 1 группы, которому была выполнена неполная резекция патологически измененного эндокарда. В отечественной и зарубежной литературе подобного подхода к лечению ЖТ при постинфарктных изменениях сердца мы не обнаружили.

Проведенное после операции ЭФИ с электроанатомической реконструкцией ЛЖ пациентам без эндокардэк-

томии показало, что выявленные до операции источники re-entry и ЖТ сохраняются и представляют собой высокий риск для жизни пациентов. У 38% пациентов контрольной группы после операции имелись показания для имплантации АИКД в качестве вторичной профилактики внезапной смерти, т.е. после операции были зарегистрированы приступы ЖТ, что отсутствовало почти у всех пациентов, перенесших аневризмэктомию с эндокардэктомией.

Заключение

Таким образом, в хирургическом лечении постинфарктных аневризм сердца резекция эндокарда рубцовой и переходной зон ЛЖ является неотъемлемой частью для профилактики приступов ЖТ. Проведение эндокардиального ЭФИ и электроанатомической реконструкции ЛЖ позволяет выявить потенциальные зоны возникновения re-entry. Радиочастотные метки, сделанные во время эндокардиального ЭФИ, позволяют точно определить зону поражения во время операции на открытом сердце для выполнения оптимальной эндокардэктоми.

Литература

1. Di Donato M., Sabatier M., Dor V. et al. Ventricular arrhythmias after LV remodeling: surgical ventricular restoration or ICD? // Heart Fail. Rev. – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 299–306.
2. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 877–883.
3. Бокерия Л.А., Федоров Г.Г. Хирургическое лечение больных с постинфарктными аневризмами сердца и сопутствующими тахикардиями // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1994. № 4. – С. 4–8.
4. Braunwald E., Pfeffer M.A. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: Mechanisms and management // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68, № 14. – P. 1–6.
5. Dor V., Sabatier M., Montiglio F. et al. Endoventricular patch reconstruction of Ischemic failing ventricle: A single center with 20 years experience // Heart Fail. Rev. – 2004. – Vol. 9. – P. 269–286.
6. Faxon D.P., Myers W.O., McCabe C.H. et al. The influence of surgery on the natural history of angiographically documented left ventricular aneurysm: the Coronary Artery Surgery Study // Circulation. – 1986. – Vol. 74. – P. 110–118.
7. Menicanti L., Castelvécchio S., Ranucci M. et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: Single-center experience with surgical anterior ventricular restoration // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 134. – P. 433–441.
8. Kautzner J., Kirstein Pedersen A., Peichl P. Electroanatomical mapping of the heart. – Remedica Publishing, 2006. – 160 p.
9. Пат. 2397718 Рос. Федерация. Способ подготовки больных ишемической болезнью сердца с постинфарктной аневризмой левого желудочка и желудочковыми тахикардиями к операции аневризмэктомии с эндокардэктомией / Бабокин В.Е., Шипулин В.М., Антонченко И.В. и др. – № 2009115391/14; заявл. 22.04.09; опубл. 27.08.10. Бюл. № 24.
10. Дор В., Сааб В., Кост П. и др. Пластика внутривентрикулярной заплатой с выключением пораженной межжелудочковой перегородки для восстановления ишемического повреждения левого желудочка: техника, результаты, показания, вытекающие более чем из 600 случаев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1997. – № 1. – С. 13–19.
11. Di Donato M., Castelvécchio S., Kukulski T. et al. Ventricular Restoration: Left Ventricular Shape Influence on Cardiac Function, Clinical Status and Survival // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 87. – P. 455–461.
12. Moran J.M. Postoperative Ventricular Arrhythmia. // Ann. Thorac. Surg. – 1984. – Vol. 38. – P. 312–313.
13. Marrouch N.F., Verna A., Wazni O. et al. Mode of initiation end ablation of ventricular fibrillation storms in patients with ischemic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1715–1720.

КРЕСТОВОЗДВИЖЕНСКАЯ ОБЩИНА СЕСТЕР МИЛОСЕРДИЯ В ПУБЛИЦИСТИКЕ Н.С. ЛЕСКОВА (1880-е гг.)

С.И. Зенкевич

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Библиотека Российской академии наук (БАН)»,
Санкт-Петербург, Россия*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт истории естествознания и техники им.
С.И. Вавилова» РАН, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия*

Светлана Игоревна Зенкевич – кандидат филологических наук, научный сотрудник ФГБУН «Библиотека Российской академии наук (БАН)», научный сотрудник ФГБУН «Санкт-Петербургский филиал Института истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН».

Контактная информация: ФГБУН «Библиотека Российской академии наук (БАН)», В.О., Биржевая линия, д. 1, Санкт-Петербург, Россия, 199034. E-mail: s.zenkevich@gmail.com (Зенкевич Светлана Игоревна).

Резюме.

В статье рассматриваются обстоятельства публикации писателем Н.С. Лесковым письма знаменитого врача Н.И. Пирогова об основании и деятельности Крестовоздвиженской Общины сестер милосердия.

Ключевые слова: Крестовоздвиженская Община, сестры милосердия, Н.С. Лесков, Н.И. Пирогов, «женский вопрос».

KRESTOVOZDVIZHENSKAYA COMMUNITY OF SISTERS OF MERCY IN N.S. LESKOV'S JOURNALISM

S.I. Zenkevich

*Russian Academy of Sciences Library (BAN), Saint-Petersburg, Russia
The Institute for the history of Science and technology n.a. S.I. Vavilov RAS, Saint-Petersburg Branch,
Saint-Petersburg, Russia*

Corresponding author: Russian Academy of Sciences Library (BAN), V.O., 1 Birzhevaya line, Saint-Petersburg, Russia, 199034. E-mail: s.zenkevich@gmail.com (Svetlana I. Zenkevich – PhD, researcher of The Russian Academy of Sciences Library (BAN), researcher of The Institute for the History of Science and Technology named after S. I. Vavilov RAS, Saint-Petersburg Branch).

Abstract.

This article deals with the publication by the novelist N.S. Leskov of a letter of the outstanding surgeon N.I. Pirogov about foundation and activity of Krestovozdvizhenskaya Community of Sisters of Mercy.

Key words: Krestovosdvizhenskaya Community of Sisters of Mercy, N.S. Leskov, N.I. Pirogov, “woman question”.

Статья поступила в редакцию 01.07.2012, принята к печати 15.07.2012

Крестовоздвиженская Община сестер милосердия была создана под покровительством великой княгини Елены Павловны (1806/1807–1873) и при активном участии знаменитого хирурга Н.И. Пирогова (1810–1881) осенью 1854 г. для оказания медицинской помощи непосредственно в местах боевых действий Крымской войны – впервые в русской истории. Община освещалась в публицистике и во время войны, и позднее. Общественная значимость благотворительного шага великой княгини, внесшей большой вклад в организацию медицинского дела в России, оказалась, как это нередко бывает, значительно шире изначально поставленной задачи. В 1880-е гг., в условиях обострившегося внимания к так называемому женскому вопросу, оценку роли Крестовоздвиженской Общины, с опорой на авторитет Пирогова, в двух своих публикациях попытался дать писатель Н.С. Лесков (1831–1895).

Первая состоялась в ноябре 1886 г. на страницах журнала «Исторический вестник». Это объемная статья «Загробный свидетель за женщин. Наблюдения, опыты и заметки Н.И. Пирогова, изложенные в письме к баронессе Раден». В ней Лесков ввел в оборот, снабдив собственными комментариями, имевшийся у него ценный текст по истории медицины и общественной мысли – письмо Пирогова к фрейлине и ближайшей сподвижнице Елены Павловны. Написанное в 1876 г. письмо содержит воспоминания о сотрудничестве с великой княгиней и посвящено организации и работе Крестовоздвиженской Общины, женскому участию в войне и женскому вопросу в целом. Вторая – это небольшая анонимная заметка в «Петербургской газете» от 20 января 1888 г. под названием «Сбывшееся предсказание Пирогова» (на эту заметку указал П.В. Быков в библиографии, которая приводится в прижизненном Собрании сочинений Лескова [1]). Она отсылает к тому же письму и посвящена статусу и религиозно-этическим принципам организации Общины. Две публикации, не лишённые некоторого субъективизма в интерпретации выдающегося предприятия Елены Павловны, удаленные от момента основания Общины более чем на три десятилетия и увидевшие свет в иных исторических условиях и в ином публицистическом контексте, представляют интерес для истории медицины.

Медицина была одной из тех сфер, к которым Лесков-публицист неуклонно обращался на протяжении всего творчества. Не имея соответствующего образования, он рассматривал проблемы медицины, прежде всего, в социальном плане.

К Пирогову – врачу, ученому, общественному деятелю и прогрессивному педагогу – Лесков питал безмерное уважение. К 1860-му году, когда он сделал первые шаги на писательском поприще, Пирогов после взлета своей популярности, связанной с участием в Крымской войне, – на время отошел от медицины, обратившись к педагогике. Подав в отставку в 1856 г., он в том же году был назначен попечителем Одесского, а с 1858 г. Киевского учебного округа [2]. Лесков в 1860 г. в Киеве сблизился с коллегами Пирогова. Что касается взаимоотношений Лескова и баронессы Раден, то они еще далеки от прояснения. Некоторую информацию можно почерпнуть у самого писателя в статье, о которой пойдет речь, и в письме к редактору «Исторического вестника» С.Н. Шубинскому от 14 июня 1886 г. По словам Лескова, письмо

Пирогова к Раден, написанное по-немецки, было получено им лично от адресата в Михайловском дворце примерно за десять лет до публикации. Свой ценный подарок баронесса сопровождала позволением распорядиться им по собственному усмотрению. Перевод письма сделала для Лескова Ю.Д. Засецкая [3], дочь героя Отечественной войны 1812 г. и поэта Д.В. Давыдова.

Середина 1880-х гг. была периодом активного сбора текстов Н.И. Пирогова. Многие материалы увидели свет в 1885 г., когда отмечалось 75-летие со дня рождения знаменитого врача. Например, в августе Н.Ф. Здекауер опубликовал в 47-м томе «Русской старины» письмо Пирогова к доктору К.К. Зейдлицу от 16–19 марта 1855 г., которое впоследствии (наряду с «Историческим обзором деятельности Крестовоздвиженской общины», впервые появившимся в 1855 г. в «Морском сборнике») пополнило корпус севастопольских писем Пирогова [4]. По воспоминаниям Лескова, в юбилейном году редактор «Русской старины» М.И. Семевский, зная о существовании письма Пирогова к Раден, решил разыскать его текст [5]. Однако Лесков юбилеем не воспользовался. Возможно, он не хотел, чтобы ценный документ потерялся среди обилия других материалов, но скорее, для обнародования письма он ждал более подходящего случая, который позволил бы ему высказать свою публицистическую позицию.

Поводом послужили усилившиеся в 1886 г. споры вокруг женского образования. Эти споры во многом были инспирированы выступлениями в печати Л.Н. Толстого, полагавшего, что главная роль женщины обусловлена ее природным отличием от мужчины и состоит в рождении и воспитании детей. Следовательно, в руках женщины-матери «больше, чем в чьих-нибудь других, спасенье мира» [6] и женщине совсем не обязательно посещать «курсы» и требовать прав на участие в труде и общественной жизни, «а нужно только прочесть Евангелие и не закрывать глаз, ушей и, главное, сердца» [7]. Толстому активно возражали ведущий критик газеты «Новости» А.М. Скабичевский [8] и редактор журнала «Русское богатство» Л.Е. Оболенский [9], утверждая, что женщина вполне в состоянии снискать почет безотносительно деторождения, а выполнить свое главное предназначение иногда по той или иной причине просто не может.

Эти статьи вызвали всплеск публицистической активности Лескова, и он решил сослаться в злободневной полемике с Толстым на авторитетную точку зрения Пирогова. Первоначальное название работы, «О женских способностях и о противлении злу» [10], прямо указывало на ее направленность. Далее, однако, Лесков приглушил полемический мотив заглавия, мудро поставив в центр автора публикуемого им письма. Само письмо – «перл пироговской задушевности» [11] – вызвало большой интерес в периодике и уже в 1887 г. было перепечатано в первом Собрании сочинений Пирогова.

Как стремился показать Пирогов в письме к баронессе Раден, Крестовоздвиженская Община была рациональна в своем основании. Главным мотивом Елены Павловны, раздумывавшей над тем, какое «направление» дать новому учреждению, явилось желание принести практическую пользу. По мысли великой княгини, присутствие женщин на войне – лучшее средство привлечь

внимание к женскому вопросу, и сестры Общины сделали первый шаг к практическому его решению. Пирогов был убежден, что женщина, получив должное образование и воспитание, может быть полезной обществу, причем не в ущерб своей «женской природе», а, наоборот, с ее помощью. Пример тому – сестры милосердия, которые не только спасали раненых, но и пытались по мере сил препятствовать злоупотреблениям госпитальной администрации. В этом увлеченный публикатор, поместивший письмо Пирогова в контекст полемики с Толстым, увидел главный аргумент «загробного свидетеля» и в пользу женского образования, и против «непротivления злу». Лесков был готов отстаивать право женщин на образование, так как для многих возможность работать была не прихотью, но необходимостью. Как это следует из комментариев к письму, Лесков вслед за Пироговым не сомневался, что цель создания Крестовоздвиженской Общины гораздо шире, чем просто оказание медицинской помощи раненым.

Не ограничиваясь актуальной полемикой вокруг женского образования, Лесков поставил вопрос и о духовных основах милосердия. Отталкивался он при этом от мысли самого Пирогова – глубоко верующего человека – о том, что «религиозно-мистическое направление» Общины с самого начала не было главным. В диалоге с Раден, кстати, Пирогов приводил те же доводы, что и в более раннем письме (от 5 августа 1857 г.) к Е.М. Бакуниной, одной из самых близких ему по духу сестер, в котором предлагал ей возглавить Общину, уверенный, что она «сообщит» учреждению не «формально-религиозный», а «истинно-нравственный» характер [12]. Лескова, видимо, не в последнюю очередь привлекли эти созвучные его тогдашним взглядам размышления. Например, в его повести «Скоморох Памфалон», опубликованной в том же году и в том же «Историческом вестнике», отшельническое благочестие столпника меркнет в сравнении с вовремя оказанной практической помощью. В статье 1886 г., однако, Лесков, увлекшись собственными воспоминаниями, не особенно акцентировал на этом внимание. Два года спустя в заметке 1888 г. кратко и внятно сформулированная мысль о преимуществах «светского» основания сестринской деятельности стала основной.

Итак, когда разговоры о публикации в «Историческом вестнике» стихли, Лесков нашел повод напомнить о письме Пирогова и, соответственно, о своей позиции. В газете «Новое время» он прочитал следующее: «В Париже муниципальным советом проводится теперь очищение госпиталей от сестер милосердия из монашеских орденов. На днях в “Charité” сестры заменены светскими сиделками» [13]. Лесков молниеносно отреагировал на эту новость, через два дня анонимно напечатал короткую заметку «Сбывшееся предсказание Пирогова».

В новой публикации, уже напрямую не связанной с Л.Н. Толстым, полностью отрицается, со ссылкой на Пирогова, какое-либо «монастырское» направление в деятельности Крестовоздвиженской Общины. События в Парижском госпитале, описанные в зарубежной хронике «Нового времени», позволили Лескову вспомнить, как в свое время «Николай Иванович Пирогов представил великой княгине убедительные доводы, что для пользы дела русские общины сестер милосердия <...> должны

быть просто семьею трудолюбивых и сострадательных женщин, сердцами которых правит самое живое и милосердное человеколюбие. Пирогов говорил при этом, что “пройдет немного лет, и в тех странах, где общины сестер милосердия имеют монастырское устройство, – это непременно будет оставлено”. Приведенных слов в письме к баронессе Раден нет, Лесков цитирует Пирогова вольно, в известной степени «принаравливая» его мысли к своим и подытоживая сказанное так: «настало время, что пророчество нашего замечательного человека так полно исполнилось...» [14].

Таким образом, Лесков не только опубликовал письмо Пирогова к баронессе Раден о Крестовоздвиженской Общине, но и увязал его с актуальными вопросами второй половины 1880-х гг. Одним из таких вопросов было образование женщин и их участие в общественной жизни. С другой стороны, Лесков, исходя из собственного, в том числе писательского, опыта, почувствовал историческую и этическую закономерность в переходе сестринской деятельности к «немонастырскому» статусу и даже, в конечном счете, необязательность «формально-религиозного» основания милосердия, и очертил в публицистике роль Пирогова в осознании этого процесса.

Литература

1. Быков П.В. Библиография сочинений Н. С. Лескова. За тридцать лет (1860–1889) // Лесков Н. С. Собр. соч.: В 12 т. – Т. X. – СПб., 1890. – С. XV.
2. Геселевич А.М. Летопись жизни Н. И. Пирогова (1810–1881). – М.: Медицина, 1976. – С. 57, 61.
3. Лесков Н.С. Загробный свидетель за женщин. Наблюдения, опыты и заметки Н. И. Пирогова, изложенные в письме к баронессе Раден // Исторический вестник. – 1886. – Ноябрь. – С. 251.
4. Пирогов Н.И. Севастопольские письма. 1854–1855 / Под ред. и с примеч. Ю. Г. Малиса. – СПб., 1907. – С. 175–196.
5. Лесков Н. С. Собр. соч.: В 11 т. – Т. XI. – М.: ГИХЛ, 1958. – С. 320.
6. Толстой Л.Н. Мысли, вызванные переписью // Сочинения графа Л. Н. Толстого: В 12 ч. – 5-е изд. – М.: Типография А. И. Мамонтова и Ко, 1886. – Ч. 12. – С. 371.
7. Толстой Л.Н. Труд мужчин и женщин. (По поводу возражений на главу о женщинах) // Русское богатство. – 1886. – № 5–6. – С. 292.
8. Скабичевский А. Литературная хроника // Новости и Биржевая газета. – 1886. – № 78. – 20 марта (1 апреля). – С. 2; № 173. – 26 июня (8 июля). – С. 2.
9. Оболенский Л.Е. Лев Толстой о женском вопросе, искусстве и науке (По поводу заметки г. Скабичевского) // Русское богатство. – 1886. – № 4. – С. 168–176.
10. Лесков А.Н. Жизнь Николая Лескова: По его личным, семейным и несемейным записям и памятям: В 2 т. – Т. II. – М.: Художественная литература, 1984. – С. 398.
11. Лесков Н.С. Собр. соч.: В 11 т. – Т. XI. – М.: ГИХЛ, 1958. – С. 319.
12. Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания. – М.: Изд-во АН СССР, 1950. – С. 137.
13. Заграничные мелочи // Новое время. – 1888. – 18 (30) января. – № 4270. – С. 2.
14. Петербургская газета. – 1888. – № 19. – 20 января. – С. 1.

ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» представляет на своих страницах оригинальные статьи, обзоры литературы, клинические лекции и наблюдения, учебно-методические публикации. Значительное место будет отведено отечественным и зарубежным публикациям, представляющим новые технологии оказания высоко-технологичной медицинской помощи.

В приложениях к журналу, в соответствии с двусторонними соглашениями между Центром и зарубежными профессиональными медицинскими обществами и ассоциациями, предполагается издавать в русском переводе международные рекомендации по лечению и диагностике в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, эндокринологии, гематологии и трансфузиологии.

Издание рассчитано на широкий круг читателей — врачей-специалистов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов, научных работников и преподавателей — и отражает современные взгляды на необходимость развития междисциплинарного подхода к решению проблемы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни в РФ.

В журнале имеются следующие разделы: 1) передовые и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации для практического врача; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) исторические очерки; 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов; 9) реклама.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия», являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальным для журнала.

Оформление рукописи. Статьи представляются в редакцию в двух экземплярах, напечатанных на одной стороне белой непрозрачной бумаги формата А4 (210 × 297 мм). Текст должен быть напечатан через 2 интервала, черно-белым шрифтом «Times New Roman» (шрифт 14), с полями: сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 25 мм; а также на электронных носителях или по электронному адресу: bulletin@almazovcentre.ru.

Все страницы должны быть последовательно пронумерованы. Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) список литературы; 9) иллюстрации; 10) подписи к рисункам; 11) таблицы.

Титульный лист печатается на отдельной странице и включает: ФИО, должность и ученую степень автора (всех соавторов), место (места) выполнения работы и подписи всех авторов (заверяющие согласие на научное и литературное редактирование статьи и передачу редакции журнала прав на статью в отредактированном виде). В нижней части этого листа следует указать ФИО, полный почтовый адрес, телефон, факс и e-mail автора, с которым редакция будет поддерживать

контакт. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Резюме (Abstract) на русском и английском языках объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов и место выполнения работы, ключевые слова (не более 5). Резюме оригинальной статьи должно включать разделы: актуальность (необязательно) (Background), цель исследования (Objective), материалы и методы (Design and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion).

Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ РФ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка» в порядке цитирования, на отдельной странице. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции (в случае, когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и соавт.»). Ссылки на литературу, цитируемую в тексте статьи, даются нумерацией арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]).

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). Таблицы должны располагаться в порядке упоминания в статье (в тексте дается указание, например, табл. 1). Все графы в таблице должны иметь заголовки; все сокращения — расшифрованы в конце таблицы.

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги, а также в электронном виде в форматах *.tif, *.pcx, *.bmp (Excel, PowerPoint, Word для графиков и диаграмм). Размер фотографий 9 × 12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подпись под рисунком. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается место (в тексте дается указание, например, рис. 1).

Для оригинальной статьи суммарный объем (все разделы) не должен превышать 15 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала; для краткого сообщения — 4 страниц; число иллюстраций — не более 3, количество цитированных источников — не более 15. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуется с редакцией заранее. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общеизвестных метрических единиц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются.

Тел./факс +7 (812) 702-37-16.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

www.almazovcentre.ru