

21. Vang R., Gown A. M., Barry T. S. et al. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases // Am. J. Surg. Pathol. — 2006. — № 30 (9). — P. 1130 — 1139.

РЕЗЮМЕ

О. В. Иванов, В. Н. Клименко, В. И. Новик,
Г. В. Николаев

Иммуноцитохимия — метод выбора в дифференциальной диагностике опухолевых плевритов неясной этиологии

В исследование был включен 61 больной с экссудативным опухолевым плевритом неустановленной первичной локализации. Всем пациентам для установления этиологии выпота было произведено иммуноцитохимическое исследование плеврального экссудата. Иммуноцитохимия у 55 (90 %) из 61 пациентов оказалась результативной. Причиной экссудации явились как первичные опухоли — рак легкого (22), мезотелиома плевры (4), так и метастазы в плевру опухолей других локализаций — рака яичников (9), молочной железы (4), почки (3), тела матки (2), злокачественной лимфомы (2), толстой кишки (2), поджелудочной железы (2), щитовидной железы (2), желудка (1), предстательной железы (1), влагалища (1). Иммуноцитохимическое исследование плевральных выпотов является методом выбора

дифференциальной диагностики опухолевых плевритов неясной этиологии.

Ключевые слова: опухолевые плевриты, иммуноцитохимия, дифференциальная диагностика, метод выбора.

SUMMARY

O. V. Ivanov, V. N. Klimenko, V. I. Novik,
G. V. Nikolaev

Immunohistochemistry is the method of choice in the differential diagnosis of neoplastic pleurisies of unknown etiology

The study included 61 patients with exudative neoplastic pleurisy of unknown primary localization. All patients underwent immunocytochemical study of pleural exudate to determine the etiology of effusion. Immunocytochemistry of 55 patients (90 %) of 61 ones was effective. The reason of exudation was both primary tumors — lung cancer (22), pleural mesothelioma (4) and pleural metastases of tumors of other localization — cancers of ovaries (9), breast (4), kidney (3), uterine body (2), malignant lymphoma (2), colon (2), pancreas (2), thyroid gland (2), stomach (1), prostate (1), vagina (1). Immunocytochemical study of pleural effusions is the method of choice for the differential diagnosis of neoplastic pleurisies of unknown etiology.

Key words: tumor pleurisies, immunocytochemistry, differential diagnosis, the method of choice.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК [616.125+616-056.257]: 577.175.532 (471.1)

**И. Ма, А. С. Улитина, В. А. Ионин,
Е. Л. Заславская, В. В. Мирошникова,
А. А. Пантелеева, О. Д. Беляева,
Е. А. Баженова, О. А. Беркович,
С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова**

С(-344)Т-ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ, РИСК МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Гатчина

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее часто встречающихся устойчивых нарушений ритма сердца. По данным Фремингемского и Роттердамского исследований, у 1 из 4 па-

циентов с сердечно-сосудистой патологией старше 40 лет существует риск развития этого вида аритмии, в то время как у людей без сердечной недостаточности и перенесенного инфаркта миокарда фибрилляция предсердий — возникает в 16 % случаев [10, 12]. Фибрилляция предсердий — независимый фактор риска смертности, так как нередко приводит к таким осложнениям, как инсульт, тромбоз эмболии и сердечная недостаточность [6].

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1 — 2 %, и предполагается, что встречаемость этого нарушения ритма увеличится в ближайшие 50 лет в 2 раза. В последние годы возросло число больных с ФП, госпитализируемых в клиники терапевтического профиля. В частности, по данным Е. И. Барановой и др., за период с 2005 по 2010 г. по сравнению с интервалом времени с 1985 по 1990 г. частота ФП у госпитализированных в терапевтическую клинику больных увеличилась в 1,7 раза [1].

В последние десятилетия отмечается значимое увеличение числа больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. К наиболее частым причинам ФП, наряду с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, относятся гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет. Данные многих крупных эпидемиологических исследований (Фремингемское исследование, Women's Health Study, ARIC) свидетельствуют о высоком риске развития ФП у больных ожирением [14].

Таблица 1

Группа	Группы обследованных лиц		
	Количество обследованных	Женщины, n (%)	Средний возраст, лет (Me (Q25; Q75))
Пациенты с МС, в том числе:	199	98 (49,3)	54,5 (48,0; 61,0)
МС с ФП	103	42 (40,8)	58,0 (52,0; 63,0)
МС без ФП	96	56 (58,3)	52,0 (45,0; 57,0)
Контроль	267	192 (71,9)	42,5 (35,0; 50,0)

Примечание: распределение по возрасту не является нормальным, поэтому указаны медиана и квартили, а не средние значения.

Причины развития ФП у пациентов с метаболическим синдромом (МС) требуют уточнения. Наряду с очевидными предрасполагающими факторами — артериальной гипертензией и ожирением, по-видимому, имеют значение и другие. Среди патогенетических механизмов, участвующих в формировании анатомического и электрического ремоделирования предсердий, большое значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В 2015 г. В. А. Ионин и др. установлено, что у больных с метаболическим синдромом в сочетании с ФП уровень альдостерона в сыворотке крови выше, чем значение этого показателя у пациентов с МС без нарушений ритма и у здоровых [3].

Известно, что альдостеронсинтаза (*CYP11B2*) является ключевым ферментом в синтезе альдостерона. Показано, что активность альдостеронсинтазы может определяться полиморфными вариантами С — 344Т в промоторной области гена *CYP11B2*. Аллель Т(-344) ассоциируется с повышением уровня альдостерона и является фактором риска ФП [13]. Вместе с тем имеются данные о том, что аллель С(-344) гена *CYP11B2* ассоциирована с фибрилляцией предсердий [9].

До настоящего времени отсутствуют данные о связи данного варианта гена *CYP11B2* с развитием фибрилляции предсердий, возникающей на фоне МС в восточно-европейской популяции.

Целью исследования явилась оценка вклада варианта С — 344Т гена *CYP11B2* в риск развития метаболического синдрома и фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 199 пациентов с МС, из них 103 человека с ФП и 267 практически здоровых людей (группа сравнения). Пациенты с метаболическим синдромом были старше, чем обследованные группы сравнения (контроль) ($\chi^2 = 99,71$; $df = 3$; $p < 0,001$) (табл. 1).

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом [4]. Лизис клеток крови проводили по методу Канкея [11]. Аллельные варианты выявляли путем амплификации соответствующих участков ДНК (полимеразная цепная реакция, ПЦР) с последующим рестрикционным анализом амплифицированных фрагментов. ПЦР проводили в объеме 15 мкл в амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Продукты ПЦР инкубировали в присутствии эндонуклеазы рестрикции *NotI* в условиях, рекомендованных ее производителем (*Fermentas*, Литва). Продукты ферментативного гидролиза подвергали электрофоретическому разделению в недена-

турирующем полиакриламидном геле (ПААГ) в трис-боратном буфере (0,9 М Tris-ОН, 0,9 М борной кислоты, 20 мМ ЭДТА). Использовали камеру для вертикального электрофореза VE-10 (*Helicon*, Россия). После завершения электрофореза фрагменты ДНК в составе ПААГ окрашивали путем погружения в водный раствор бромида этидия 0,5 мг/л [4] и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью системы геле-документирования Gel Doc XR Plus (*Bio-Rad*, США).

Результаты анализировали в программе «Statistica 13.0» (*StatSoft, Inc.*, США). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные, согласующиеся с нормальным распределением по критерию Шапиро — Уилка, сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA и представляли в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — среднеквадратичное отклонение. В остальных случаях использовали непараметрические методы: критерий Манна — Уитни и критерий Крускала — Уоллиса, и результаты представляли в виде $Me (Q25; Q75)$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — квартили. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отношение шансов (OR) рассчитывали с 95 %-м доверительным интервалом (CI) по формуле $OR = ad/bc$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно; c и d — количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов по генетическим вариантам С — 344Т гена *CYP11B2* в исследованных группах лиц приведено в табл. 2.

В каждой из групп распределение генотипов находилось в соответствии с законом Харди — Вайнберга. Распределение генотипов в группе лиц с МС отличалось от такового в контроле ($\chi^2 = 8,07$; $df = 2$; $p = 0,018$). Носительство генотипа ТТ(-344) в группе МС встречалось чаще, чем в контроле, — 33,2 и 24,3 % соответственно ($\chi^2 = 4,39$; $df = 1$; $p = 0,04$). При этом носительство генотипа ТТ повышало риск развития МС: $OR = 1,54$ (95 % CI 1,03 — 2,32).

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей С(-344)Т CYP11B2 у пациентов с метаболическим синдромом, с фибрилляцией предсердий и у практически здоровых обследованных (% , число носителей)

Генетический вариант	Контроль (n=267) [1]	МС (n=199) [2]	МС с ФП (n=103) [3]	МС без ФП (n=96) [4]	p
T-344T	24,3 (65)	33,2 (66)	27,2 (28)	39,6 (38)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,4}=0,005$
C-344T	50,6 (135)	41,2 (82)	41,7 (43)	40,6 (39)	$p>0,05$
C-344C	25,1 (67)	25,6 (51)	31,1 (32)	19,8 (19)	$p>0,05$
-344T	49,6 (200)	53,8 (148)	48,1 (71)	59,9 (77)	$p>0,05$
-344C	50,4 (202)	46,2 (133)	51,9 (75)	40,1 (58)	$p>0,05$

Носительство генотипа ТТ в группе МС без ФП встречалось чаще, чем в контроле, — 39,6 и 24,3 % соответственно ($\chi^2=8,07$; $df=1$; $p=0,005$). При этом носительство генотипа ТТ(-344) повышало риск развития МС без ФП: $OR=2,04$ (95% CI 1,24–3,34). Мы не выявили различий в распределении генетических вариантов С–344Т гена CYP11B2 при сравнении групп больных МС с ФП и МС без ФП, а также при сравнении группы МС в сочетании с ФП с контролем.

В настоящем исследовании нами показано, что генотип ТТ(-344) по полиморфному варианту С-344Т в гене CYP11B2 ассоциирован с развитием МС в Северо-Западном регионе России. Наличие варианта Т(-344) в гомозиготном состоянии повышало риск развития метаболического синдрома в 2 раза. Ранее нами был показан вклад данного варианта в риск развития абдоминального ожирения с сопутствующей артериальной гипертензией [2]. Известно, что полиморфный вариант С-344Т является строгим предиктором уровня альдостерона в плазме крови. При этом генотип -344ТТ ассоциирован с повышенным уровнем альдостерона [8]. По данным зарубежных исследователей, вариант Т(-344) гена CYP11B2 повышает риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в ряде популяций [5, 15], что согласуется с полученными нами данными.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что метаболический синдром в целом и отдельные его компоненты способствуют развитию ремоделирования сердца и ФП [14]. В популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) показано, что метаболический синдром увеличивает риск развития фибрилляции предсердий на 67%, а наличие пяти компонентов метаболического синдрома увеличивает вероятность развития ФП в 4,4 раза по сравнению с обследованными, у которых не было признаков МС [7].

Альдостерон стимулирует минералкортикоидные рецепторы, что приводит к синтезу коллагена I и III типов, активирует фибробласты и способствует развитию фиброза предсердий и ФП. Причины повышения альдостерона у пациентов с МС не вполне понятны. В мета-анализе, проведенном

Fu Xiaodan et al. (2015), представлены результаты 9 клинических исследований по типу «случай-контроль» и показано влияние варианта С(-344)Т гена CYP11B2 альдостеронсинтазы на развитие фибрилляции предсердий в азиатской популяции [9]. В исследовании Lu Wu-Hong (2015) было показано, что ТТ(-344)-генотип гена CYP11B2 альдостеронсинтазы ассоциирован с ФП

[13]. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании гомозиготный вариант ТТ(-344Т) гена CYP11B2 был ассоциирован с риском МС, однако не оказывал влияния на риск фибрилляции предсердий у больных с МС в Северо-Западном регионе России. Полученный результат можно объяснить этническими и популяционными особенностями.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые установлена ассоциация генотипа ТТ(-344) гена CYP11B2 с риском метаболического синдрома у жителей Северо-Западного региона России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Е. И., Листоняг О. В., Соболева А. В., Яцук Д. И. Гипертоническая болезнь и другие причины фибрилляции предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику // Кардиология: новости, мнения, обучение. — 2013. — № 1 (1). — С. 49–54.
2. Бровин Д. Л., Баженова Е. А., Попов Р. Э. и др. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостеронсинтазы у больных с абдоминальным ожирением // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2015. — Т. XXII. — № 2. — С. 20–23
3. Ионин В. А., Соболева А. В., Листоняг О. В. и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом // Росс. кардиол. журн. — 2015. — № 120 (4). — С. 79–83.
4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. — М.: Мир, 1984. — 480 с.
5. Bellili N. M., Foucan L., Fumeron F. et al. Associations of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a French population // Am. J. Hypertens. — 2010. — № 23 (6). — P. 660–667.
6. Camm A. J., Lip G. Y. H. et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. (ESC) // Eur. Heart J. — 2012. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
7. Chamberlain A. M., Agarwal S. K., Ambrose M. et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Am. Heart J. — 2010. — may. — P. 159–164.
8. Fontana V., de Faria A. P., Barbaro N. R. et al. Modulation of aldosterone levels by -344 C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. — 2014. — № 8 (3). — P. 146–151.
9. Fu X., Ma X., Zhong L., Song Z. Relationship between CYP11B2-344T>C 2015 polymorphism and atrial fibrillation: A meta-analysis // JRAAS. — 2015. — № 16 (1). — P. 185–188.
10. Heeringa J., van der Kuip D. A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // Eur. Heart J. — 2006. — № 27. — P. 949–953.

11. Lahiri D. K., Bye S., Nurnberger J. I. et al. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods tested // J. Biochem. Biophys. Methods. — 1992. — № 25. — P. 193–205.

12. Lloyd-Jones D. M., Wang T. J., Leip E. P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. — 2004. — № 110. — P. 1042–1046.

13. Lu W. H., Baike M., Liu J. et al. Association between aldosterone synthase (CYP11B2)-344C/T polymorphism and atrial fibrillation among Han and Kazak residents of the Xinjiang region // Intern. J. Clin. Experim. Med. — 2015. — № 8 (4). — P. 5513–5519.

14. Nallian C. J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J. M. The role of obesity in atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2016. — № 37. — P. 1565–1572.

15. Niu S., Zhang B., Zhang K. et al. Synergistic effects of gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on essential hypertension in Kazakhs in Xinjiang // Clin. Exp. Hypertens. — 2016. — № 38 (1). — P. 63–70.

РЕЗЮМЕ

И. Ма, А. С. Улитина, В. А. Ионин, Е. Л. Заславская, В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева, О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, О. А. Беркович, С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова

С(-344)Т-полиморфизм гена альдостеронсинтазы, риск метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России

Цель работы — оценить вклад варианта С-344Т гена *CYP11B2* альдостеронсинтазы в риск метаболического синдрома (МС) и фибрилляции предсердий (ФП) у жителей Северо-Западного региона России. Обследованы 199 пациентов с МС, из них 103 с ФП и 267 здоровых. Идентификация С-344Т гена *CYP11B2* альдостеронсинтазы проведена

методом ПЦР с рестрикционным анализом. При МС носительство генотипа ТТ(-344) встречалось чаще, чем в контроле, — 33,2 и 24,3 % соответственно ($p=0,04$). Носительство генотипа ТТ(-344) повышало риск МС — $OR=1,54$ (95 % CI 1,03–2,32) и не ассоциировалось с увеличением риска ФП. Установлена ассоциация генотипа ТТ (-344) гена *CYP11B2* с риском метаболического синдрома у жителей Северо-Западного региона России.

Ключевые слова: метаболический синдром, фибрилляция предсердий, ген *CYP11B2* альдостеронсинтазы.

SUMMARY

I. Ma, A. S. Ulitina, V. A. Ionin, E. L. Zaslavskaya, V. V. Miroshnikova, A. A. Panteleeva, O. D. Belyaeva, E. A. Bazhenova, O. A. Berkovich, S. N. Pchelina, E. I. Baranova

C(-344)T polymorphism of aldosterone synthase gene, risk of metabolic syndrome, and atrial fibrillation risk for inhabitants of the Northwest regions of Russia

Objective: to estimate contribution of C(-344)T version of aldosterone synthase *CYP11B2* gene in risk of metabolic syndrome (MS) and atrial fibrillation (AF) for inhabitants of the Northwest region of Russia. Material and methods: 199 patients with MS, 103 from them with AF and 267 healthy persons. Identification of C-344T gene of *CYP11B2* aldosterone synthase has been performed by means of PCR method with restriction analysis. Results: in MS carriership of TT (-344) genotype met more often than in control: 33.2 % and 24.3 %, respectively ($p = 0.04$). Carriership of TT (-344) genotype increases risk of MS: $OR = 1.54$ (95 % CI 1.03–2.32) and was not associated with an increased risk of AF. Conclusion: association of TT(-344) genotype of *CYP11B2* gene with risk of metabolic syndrome for inhabitants of the Northwest region of Russia is revealed.

Key words: metabolic syndrome, atrial fibrillation, gene *CYP11B2* of aldosterone synthase.

© Л. Г. Заславский, В. Д. Косачев А. Б. Хуршилов, 2016 г.
УДК 616.74-007.33 - 089

**Л. Г. Заславский, В. Д. Косачев,
А. Б. Хуршилов**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ В ОТДАЛЕННЫХ ПЕРИОДАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Миастения — хроническое, прогрессирующее, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением синаптической передачи в никотиновых

ацетилхолиновых рецепторах (АХР), главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость поперечно-полосатой мускулатуры [1].

Особое место в патогенезе миастении занимают дисфункция вилочковой железы (гиперплазия) и ее опухолевое поражение — тимомы. Гиперплазия вилочковой железы у больных миастенией встречается, по данным различных источников, в 70–90 % случаев, а тимомы — в 10–25 % [8].

Одним из наиболее эффективных методов лечения миастении является тимэктомия. Выраженный положительный эффект объясняется удалением источника антигенов к АХР в миоидных клетках тимуса и устранением воздействия тимических гормонов, которые негативно воздействуют на структуры нервно-мышечного синапса. Патогенетические обоснования тимэктомии широко освещены в современной литературе, и большинством исследователей, занимающихся проблемами миастении, не подвергаются сомнению [3, 6].