

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Научное общество
по проблемам
женского здоровья



Всероссийское
научное общество
кардиологов

Журнал
«Проблемы женского
здоровья»
зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору за соблюдени-
ем законодательства
в сфере массовых комму-
никаций и охране куль-
турного наследия

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

Журнал является
рецензируемым изданием

Перепечатка статей
возможна только
с письменного разрешения
издательства

Редакция не несет
ответственности
за содержание рекламных
материалов

Периодичность издания
4 раза в год

Установочный тираж
10 000 экз.

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

Учредитель и издатель
ООО «Медиком»

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

Журнал входит в Пере-
чень ведущих научных
журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть
опубликованы основные
результаты диссертаций
на соискание ученой сте-
пени доктора и кандидата
наук.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Г. ГЛЕЗЕР, д.м.н., проф.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.

В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.

Т.Г. Вознесенская, д.м.н., проф.

И.И. Дедов, академик РАМН, проф.

Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф.

О.А. Кисляк, д.м.н., проф.

С.С. Родионова, д.м.н., проф.

Р.И. Стрюк, д.м.н., проф.

З.А. Суслина, академик РАМН, проф.

А.Л. Тихомиров, д.м.н., проф.

О.Н. Ткачева, д.м.н., проф.

Е.В. Уварова, д.м.н., проф.

О.В. Шарапова, д.м.н., проф.

С.А. Шальнова, д.м.н., проф.

М.В. Шестакова, д.м.н., проф.

И.Е. Чазова, д.м.н., проф.

Yves Cottin, проф. (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш (Кемерово)

Ю.Н. Беленков (Москва)

С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

Е.В. Казакевич (Архангельск)

В.А. Кузнецов (Тюмень)

А.Д. Куимов (Новосибирск)

Н.П. Лямина (Саратов)

Р.Г. Оганов (Москва)

Л.Т. Пименов (Ижевск)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

С.Н. Терещенко (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

А.И. Чесникова (Ростов-на-Дону)

Научный редактор

Р.Т. Сайгитов, д.м.н.

Выпускающий редактор

Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH



**Society
of women's health
problems**



**Society
of cardiology
of Russian Federation**

Founder
and Publisher

«**Medicom**»

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

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

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

E-mail: redaktorpjz@
yandex.ru

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

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

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

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

Research Editor
R.T. Saygitov, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.П. Терентьев, А.И. Чесникова, Е.С. Левицкая, К.Г. Хлиян

Гендерные особенности состояния здоровья врачей: когортное исследование
(на примере г. Ростова-на-Дону и области)..... 5

В.В. Скибицкий, Н.Е. Пыхалова, А.В. Фендрикова

Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией
и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза..... 10

Е.Б. Прокофьева, А.Г. Автандилов

Гипертрофия левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее
в до- и постменопаузальный периоды..... 16

А.И. Инжутова, М.М. Петрова

Циркулирующие мембранные микрочастицы у женщин с гипертонической болезнью
и нейроциркуляторной дистонией..... 22

И.М. Давидович, И.Г. Винокурова, Е.В. Поротикова

Ауторегуляция сосудистого тонуса и показатели жесткости сосудов
у больных артериальной гипертензией молодого возраста: гендерные особенности
и влияние антигипертензивной терапии..... 29

О.В. Цыганкова, Е.Л. Федорова, З.Г. Бондарева, К.Ю. Николаев

Характеристики метаболизма глюкозы у женщин, страдающих артериальной гипертензией:
влияние возраста и уровня фолликулостимулирующего гормона..... 35

М.В. Авдеева

Медико-социальная характеристика женщин с неблагоприятным профилем
кардиоваскулярного риска, обследованных в Центре здоровья 42

С.В. Дора, Е.И. Красильникова, А.Р. Волкова, В.Д. Кравцова, Е.В. Шляхто

Оценка йодобеспечения Санкт-Петербурга в 1999 и 2010 годах.
Результаты эпидемиологического исследования..... 51

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Л.А. Бадалова, С.И. Роговская

Клиническая и экономическая оценка методов профилактики вирусных поражений шейки матки..... 57

Е.Ю. Еремина

Аутоиммунные заболевания печени и беременность..... 63

А.Я. Кравченко, Т.Г. Богданова

Особенности артериальной гипертензии у женщин детородного возраста..... 71

ОБМЕН ОПЫТОМ

Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, Е.Н. Шматова, С.А. Ерыкалова

Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций
на фоне приема противоэпилептических препаратов у женщин, больных эпилепсией..... 74

М. А. Березовская

Возможности лечения вербальных галлюцинозов у женщин, страдающих параноидной шизофренией..... 79

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>V.P. Terent'yev, A.I. Chesnikova, Ye.S. Levitskaya, K.G. Khliyan</i> Gender peculiarities of doctors' health state: cohort study (by example of Rostov-na-Donu)	5
<i>V.V. Skibitskiy, N.Ye. Pykhalova A.V. Fendrikova</i> Peculiarities of left ventricle myocardium re-modeling in women with arterial hypertension, metabolic syndrome and hypothyroidism	10
<i>Ye.B. Prokofyeva, A.G. Avtandilov</i> Left ventricle hypertrophy in women with or without arterial hypertension in pre- and postmenopausal period	16
<i>A.N. Inzhutova, M.M. Petrova</i> Circulating membrane microparticles in women with arterial hypertension and neurocirculatory dystonia	22
<i>I.M. Davidovich, I.G. Vinokurova, Ye.V. Porotikova</i> Autoregulation of vessels' tonus and rigidity in younger patients with arterial hypertension: gender peculiarities and effect of antihypertensive treatment	29
<i>O.V. Tsygankova, Ye.L. Fedorova, Z.G. Bondareva, K.Yu. Nikolayev</i> Characteristics of glucose metabolism in women with arterial hypertension: influence of age and the level of follicle-stimulating hormone	35
<i>M.V. Avdeyeva</i> Medical-social characteristics of women with unfavorable profile of cardiovascular risk (by data of Health Center)	42
<i>S.V. Dora, Ye.I. Krasilnikova, A.R. Volkova, V.D. Kravtsova, Ye.V. Shlyakhto</i> Provision with iodine in St.-Petersburg in 1999 and 2010 years: cohort study	51
REVIEWS	
<i>L.A. Badalova, S.I. Rogovskaya</i> Clinical and economical evaluation of prophylactic measures of virus infection of the cervix uteri	57
<i>E. Yu. Eremina</i> Autoimmune liver disease and pregnancy	63
<i>A.Ya. Kravchenko, T.G. Bogdanova</i> Peculiarities of arterial hypertension in fertile women	71
EXCHANGE OF EXPERIENCE	
<i>N.A. Shnayder, M.S. Pilyugina, D.V. Dmitrenko, Ye.A. Shapovalova, Ye.N. Shmatova, S.A. Yerykalova</i> Structure and incidence of adverse reactions due to the treatment with antiepileptic drugs in women with epilepsy	74
<i>M.A. Berezovskaya</i> The treatment opportunities of verbal hallucinosis in women with paranoid shizophrenia	79

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ВРАЧЕЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (на примере г. Ростова-на-Дону и области)

Немногочисленные отечественные исследования указывают на высокую распространенность в когорте врачей факторов сердечно-сосудистого риска. **Цель исследования:** изучить состояние здоровья врачей г. Ростова-на-Дону и области с учетом гендерных особенностей. **Методы:** исследование проводилось среди врачей, работающих в ЛПУ г. Ростова-на-Дону и области. Анализ распространенности факторов сердечно-сосудистого риска выполнен у мужчин и женщин на основании данных анонимного анкетирования. **Результаты:** в исследование были включены 327 женщин и 207 мужчин, средний возраст респондентов составил $45,7 \pm 11,8$ и $46,2 \pm 11,1$ лет. Артериальная гипертензия (АГ) среди врачей встречалась у 31,2% женщин и у 44,0% мужчин ($p = 0,013$), нарушения углеводного обмена – у 11,3 и 20,3% врачей, соответственно ($p = 0,021$). Распространенность повышенной массы тела, курения и употребления алкоголя в группе мужчин составила 66,2; 51,2 и 30,0%, в группе женщин – 39,1; 26,6 и 6,1%, соответственно (во всех случаях $p < 0,001$). Несмотря на высокую распространенность известных факторов сердечно-сосудистого риска обращаются за медицинской помощью с целью их коррекции только 28,4% женщин и 18,3% мужчин ($p = 0,025$). **Заключение:** хотя факторы сердечно-сосудистого риска имеют более высокую распространенность среди мужчин, женщины более привержены к систематическому мониторингу состояния своего здоровья.

Ключевые слова: врачи, женщины, мужчины, факторы риска, артериальная гипертензия.

Several Russian studies show high prevalence of cardiovascular risk factors in doctors. **Objective:** to evaluate the health state of doctors living in Rostov-na-Donu and its region taking into account their gender distinctions. **Methods:** the study was performed in doctors working in healthcare institutions of Rostov-na-Donu and its region. The prevalence of cardiovascular risk factors was analyzed; the data for analysis was obtained via anonymous questionnaire poll. **Results:** the study included 327 women and 207 men; the average age of respondents was 45.7 ± 11.8 and 46.2 ± 11.1 years old. 31.2% of women and 44.0% of men had arterial hypertension ($p = 0.013$), disorders of carbohydrate metabolism was revealed in 11.3 and 20.3% of doctors correspondingly ($p = 0.021$). Prevalence of overweight, smoking and alcohol consumption in men was 66.2%, 51.2% and 30.0%, and in women – 39.1%, 26.6% and 6.1% correspondingly ($p < 0.001$ for all cases). Despite of high prevalence of cardiovascular risk factors, only 28.4% of women and 18.3% of men are claiming for medical correction of these factors ($p = 0.025$). **Conclusion:** the prevalence of cardiovascular risk factors is higher in men but women have better adherence to systemic monitoring of their health.

Key words: doctors, women, men, risk factors, arterial hypertension.

**В.П.Терентьев,
А.И.Чесникова,
Е.С.Левецкая,
К.Г.Хлиян**

Ростовский государственный медицинский университет



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Левецкая

Екатерина Сергеевна,

аспирант кафедры
внутренних болезней

№ 1 РостГМУ

Адрес: 344022

г. Ростов-на-Дону,

пер. Нахичеванский, 29;

тел.: (863) 222-04-25,

e-mail: levitskayaes@

rambler.ru

Эффективная коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является одной из приоритетных задач профилактической медицины. Актуальность проблемы, главным образом, обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью от ССЗ, распространенность которых, по данным НЦССХ им. А.Н. Бакулева, за последние десять лет увеличилась на 54,2% [1]. Среди всех экономически развитых стран Российская Федерация занимает первое место по сердечно-сосудистой смертности [2]. Следствие этого – продолжительность жизни женщин в Российской Федерации занимает 91 место среди других стран, мужчин – 136 место [3].

Для успешной коррекции существующих факторов сердечно-сосудистого риска необходима высокая приверженность больного к рекомендациям врача [4]. Вместе с тем, по имеющимся официальным статистическим данным, сами врачи живут меньше своих пациентов в среднем на 15 лет [5]. Выполняя поставленную задачу, направленную на улучшение качества медицинской помощи населению и реализацию приоритетного Национального проекта «Здоровье», медицинские работники сами должны быть здоровы.

Российскими учеными в 2006 г. было проведено исследование в когорте врачей г. Новосибирска, одной из целей которого являлось изучение распространенности факторов риска [6]. Авторы показали, что только 7% врачей были практически здоровы, у остальных 93% респондентов выявлены различные заболевания, чаще других – ССЗ (53,5%), представленные либо

артериальной гипертензией (АГ), либо сочетанием АГ и ишемической болезни сердца (10,5%). Распространенность факторов риска в когорте врачей была проанализирована еще в одном отечественном исследовании, проведенном в 2010 г. [7]. Авторами установлено, что АГ среди врачей встречается в 38% случаев, гиперхолестеринемия – в 44%, а избыточная масса тела и ожирение обнаружены у 42 и 21% врачей соответственно. Исследователями был сделан вывод о высокой распространенности факторов риска среди врачей на фоне удовлетворительного уровня знаний современных клинических рекомендаций по профилактике и лечению ССЗ.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния здоровья врачей г. Ростова-на-Дону и области с учетом гендерных особенностей.

МЕТОДЫ

Участники исследования

В когортное исследование включали врачей, работающих в ЛПУ (клиники медицинского университета, городские и сельские медицинские учреждения) г. Ростова-на-Дону и области. В ходе исследования было проведено анонимное анкетирование врачей. Оценивались распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, информированность о собственном сердечно-сосудистом риске, а также приверженность к рекомендованной терапии. Более того, в каждой группе исследования проводился анализ данных субъективной оценки мужчинами и женщинами состояния своего здоровья по пяти предложенным вариантам – очень хорошее, хорошее, удовлетворительное, плохое и очень плохое.

Факторы риска

Среди факторов риска хронических неинфекционных заболеваний выявлялось наличие АГ, нарушений углеводного и липидного обменов, повышенного индекса массы тела (ИМТ), курения и употребления алкоголя. Кроме анализа распространенности пристрастия к курению среди мужчин и женщин, осуществлялась объективная оценка табачной зависимости, определение которой производилось по 5-балльной шкале Фагенстрема [8]. Наличие АГ регистрировалось на основании результатов ранее проведенных лабораторно-инструментальных исследований (данные амбулаторных карт). О нарушениях липидного и углеводного обменов судили по результатам, полученным из амбулаторных карт больных. За нарушение липидного обмена принимали значения холестерина $> 5,2$ ммоль/л, углеводного обмена – глюкозы крови натощак $> 5,5$ ммоль/л. Расчет ИМТ проводился на основании по-

казателей массы тела и роста респондента. Анализ распространенности курения и употребления алкоголя (фактором риска считалось употребление алкоголя чаще одного раза в неделю) осуществлялся исходя из результатов опроса врачей.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Сравнение количественных признаков в группах проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными величинами (процентами). При сравнении качественных признаков использовался критерий хи-квадрат. Различия сравниваемых величин признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 534 врача в возрасте от 20 до 83 лет, из них женщин – 327, мужчин – 207. Общая характеристика врачей представлена в *таблице 1*. Установлено, что у мужчин чаще, чем у женщин, встречались АГ, нарушения углеводного обмена, избыточная масса тела и ожирение, больше мужчин курили и употребляли алкоголь. Одинаковой среди врачей разного пола была осведомленность об уровне АД, независимо от наличия или отсутствия АГ (92,5% среди женщин и 90,2% среди мужчин; $p = 0,417$), а также значениях общего холестерина (74,3% женщин и 71,9% мужчин; $p = 0,408$). Вместе с тем большему числу мужчин, по сравнению с осведомленностью женщин, были известны значения глюкозы крови (87,3% и 77,0%, соответственно; $p = 0,002$).

Не было выявлено различий и в субъективной оценке врачами состояния собственного здоровья (*рис. 1*). Большинство врачей (как мужчин, так и женщин) оценили состояние своего здоровья как «хорошее» и «удовлетворительное». Практически с одинаковой частотой определено «очень хорошее» и «плохое» самочувствие врачей исследуемых групп. В группе мужчин двое респондентов (1%) оценили состояние своего здоровья как «очень плохое», тогда как в группе врачей женского пола таких ответов зафиксировано не было.

При наличии АГ женщины чаще, чем мужчины, постоянно принимали антигипертензивные препараты ($p < 0,001$; *рис. 2*). Мужчины, напротив, чаще не придерживались рекомендованной антигипертензивной терапии ($p < 0,001$). О периодическом приеме

Таблица 1

Общая характеристика врачей (женщины и мужчины) в сравниваемых группах

Показатели	Женщины, n = 327	Мужчины, n = 207	P
Возраст, годы	45,7 ± 11,8	46,2 ± 11,1	0,818
АГ, абс. (%)	102 (31,2)	91 (44,0)	0,013
Нарушение липидного обмена, абс. (%)	67 (20,5)	44 (21,3)	0,843
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	37 (11,3)	42 (20,3)	0,021
Повышение ИМТ (кг/м ²), абс. (%)	129 (39,1)	137 (66,2)	0,001
≤ 18,5	17 (5,2)	0 (0)	0,001
18,5–24,9	181 (55,3)	75 (36,2)	0,001
25–29,9	98 (30)	93 (44,9)	0,001
30–39,9	29 (8,9)	38 (18,4)	0,004
≥ 40	2 (0,6)	1 (0,5)	0,865
Курение, абс. (%)	87 (26,6)	106 (51,2)	0,001
Употребление алкоголя, абс. (%)	20 (6,1)	62 (30,0)	0,001

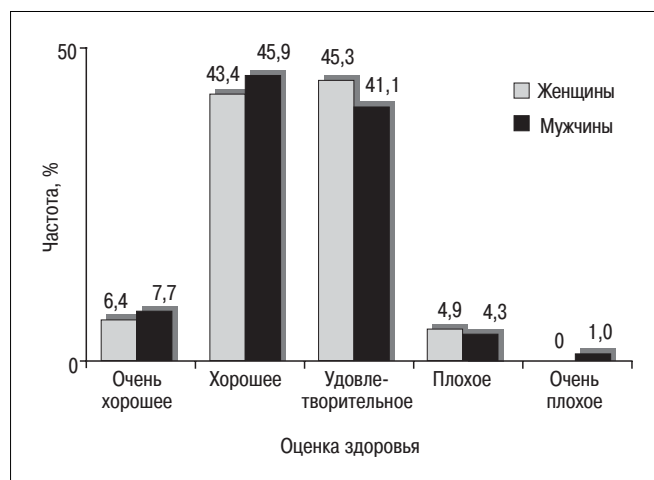


Рисунок 1. Оценка состояния собственного здоровья врачами в сравниваемых группах

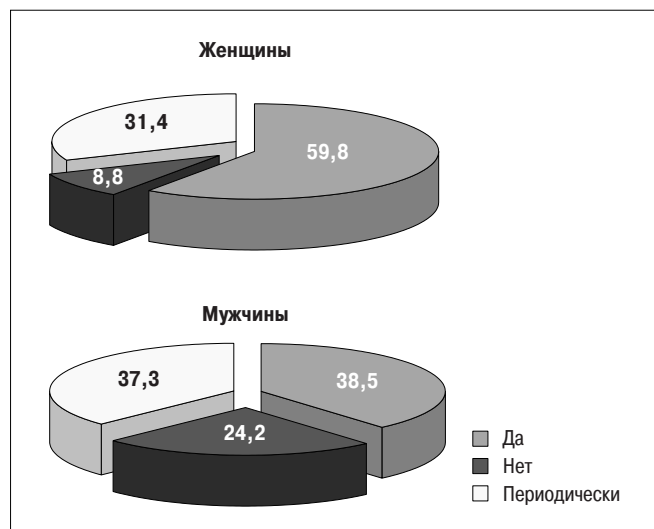


Рисунок 2. Регулярность приема антигипертензивных препаратов врачами с АГ

антигипертензивных средств сообщили одинаковое число врачей в сравниваемых группах, при этом низкую приверженность к антигипертензивной терапии отметил каждый третий врач (31–37%, $p = 0,276$).

Оценка степени табачной зависимости по Фагенстрему среди курящих врачей показала, что у женщин была более слабая степень пристрастия к курению, чем у мужчин ($p < 0,001$, рис. 3). Практически одинаковой была частота врачей в сравниваемых группах с зависимостью средней и высокой степени ($p = 0,927$ и $p = 0,645$, соответственно). Вместе с тем очень высокая степень пристрастия к курению среди мужчин встречалась чаще, чем среди женщин, хотя такой вариант зависимости наблюдался относительно редко (у 5,7 и 1,1% врачей, соответственно; $p = 0,058$).

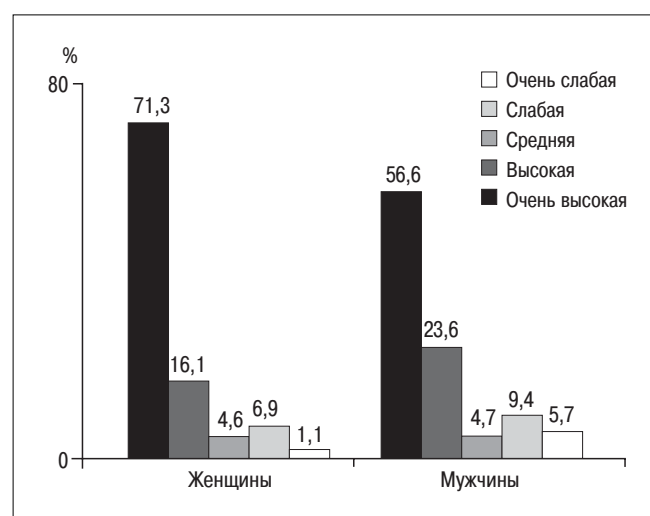


Рисунок 3. Распределение врачей в сравниваемых группах по степеням табачной зависимости

По результатам проведенного исследования установлено, что мужчины чаще, чем женщины, испытывали стресс на рабочем месте (62,8 и 53,5%, соответственно, $p = 0,043$). Анализ интенсивности стрессовой нагрузки показал, что мужчины-врачи чаще отмечали возникновение периодических стрессовых ситуаций (в 35,5% случаях в сравнении с 27,1% у женщин; $p = 0,048$). Отсутствие стресса на рабочем месте отмечал каждый десятый врач (11,0% женщин и 10,1% мужчин; $p = 0,767$).

Ежегодную диспансеризацию проходят 74,6% женщин и 64,3% мужчин ($p = 0,038$). В случае необходимости врачи обеих групп обращаются за медицинской помощью чаще всего по месту работы (49,9% женщин и 52,2% мужчин; $p = 0,549$). Тем не менее распространенность обращения женщин-врачей в ЛПУ по месту жительства достоверно выше, чем у мужчин (28,4% и 18,3%, соответственно, $p = 0,025$).

Учитывая наличие большого количества факторов риска, выявленных в группах исследования, необходимым являлось изучение распространенности использования профилактических мероприятий по их коррекции. Анализ данных анкетирования позволил установить, что за последние три года санаторно-курортное лечение получали небольшое количество врачей — 27,2% женщин и 21,3% мужчин ($p = 0,371$). Соблюдали режим сна и отдыха 44,9% мужчин-врачей и 39,8% женщин ($p = 0,093$), регулярно занимались спортом 32,4 и 15,6% врачей в сравниваемых группах соответственно ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нивелирование модифицируемых факторов риска, формирующих суммарный сердечно-сосудистый риск, является приоритетной задачей профилактической медицины. Необходимость их ранней коррекции с целью профилактики развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний среди всех слоев населения не вызывает сомнений. Важно подчеркнуть, что одним из возможных путей решения данной проблемы является своевременная, высококвалифицированная пропаганда здорового образа жизни, осуществляемая врачом. Для максимальной реализации задач профилактической медицины необходимо снижение высокой распространенности факторов риска в когорте врачей.

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность факторов сердечно-сосудистого риска среди врачей. Полученные сведения согласуются с выводами других исследований [6, 7]. Так, в результате сплошного

клинико-профилактического обследования 348 врачей 4 городских поликлиник г. Москвы установлена высокая распространенность АГ (у 44%), избыточной массы тела (у 41%), ожирения (у 20%), гиперхолестеринемии (у 69%) [9].

В нашем исследовании анализ распространенности факторов риска позволил выявить большее количество мужчин-врачей, имеющих повышенный ИМТ. Общепринятым считается мнение о наличии нарушений углеводного обмена у лиц с высоким ИМТ [10]. Поэтому закономерным явилось получение данных, свидетельствующих о большей распространенности нарушений углеводного обмена в группе мужчин-врачей, чем в группе женщин.

Анализ полученных результатов позволил установить большую распространенность курения в группе мужчин-врачей. Исследование, проведенное группой российских ученых в 2009 г., подтверждает установленные сведения [9]. В работе было показано, что распространенность курения среди мужчин более чем в 2,5 раза превышает частоту выявления данного фактора риска у женщин. Авторами также отмечено, что количество курящих врачей в России не изменилось с 2000 г. [9].

Известно, что злоупотребление алкоголем чаще встречается среди лиц мужского пола. Полученные результаты проведенного нами исследования согласуются с данными других авторов. Так, по результатам исследования, включавшего 1800 респондентов, из 749 обследованных мужчин каждый третий злоупотреблял алкоголем, особенно четко эта тенденция прослеживалась в группе мужчин в возрасте 30–59 лет [2]. В старших возрастных группах мужчин алкогольная зависимость обнаруживалась в 18% случаев. Распространенность аналогичного показателя в группе женщин была достоверно ниже и не превышала 1,5% случаев.

Известно, что чрезмерная активация симпатoadrenalовой системы и нейрогуморальный дисбаланс являются первопричиной, обуславливающей развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний. Постоянное инициирование данных патогенетических механизмов в условиях рабочего дня может быть следствием хронического стресса. Поэтому при определении факторов риска, имеющих у врачей, важными являлись определение распространенности стресса, связанного с трудовой деятельностью, и сравнительный анализ выявленных показателей у женщин и мужчин. В одном из российских исследований приводятся сведения, указывающие на наличие связи между возрастом респондентов, но не их полом, и распространен-

ностью стресса [2]. Полученные нами данные говорят о том, что преобладание стрессовых реакций у врачей мужского пола как хронического, так и периодического типов может быть объяснено особенностью исследуемой организованной популяции врачей.

Известно, что АГ среди мужчин и женщин встречается с практически одинаковой частотой, распространенность во взрослой популяции составляет 39,2 и 41,1%, соответственно [11]. В результате проведенного нами исследования установлена более высокая распространенность АГ среди мужчин-врачей. Различия в полученных результатах с общепринятыми сведениями можно объяснить большим числом факторов риска у мужчин-врачей по сравнению с группой женщин-врачей.

В ходе проведенного исследования оказалось, что приверженность к антигипертензивной терапии среди женщин-врачей, страдающих АГ, превосходит таковую в группе мужчин. Установленные сведения подтверждают общепризнанные факты для мужчин и женщин в общей популяции. Так, по результатам проведенного российского исследования АРГУС-2 известно, что приверженность женщин к назначенной лечению АГ выше по сравнению с мужчинами. В ходе проведенного исследования выявлена аналогичная закономерность и для лиц с АГ. Полученные данные также подтверждаются результатами исследования, проведенного в случайной городской выборке мужчин и женщин [2]. Следует подчеркнуть, что итоговые результаты более высокой приверженности ежегодной диспансеризации женщин-врачей совпадают с данными в общей популяции, указывающими на то, что женщины чаще следуют рекомендациям врача по сравнению с мужчинами [11].

Результаты многих исследований свидетельствуют о более низкой оценке женщинами их качества жизни [12]. Полученные данные в ходе проведенного нами исследования согласуются с известными фактами и справедливы в отношении женщин-врачей. Установлено, что мужчины имеют большее количество факторов риска по сравнению с женщинами при одинаковой оценке состояния своего здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что субъективная оценка состояния здоровья женщинами-врачами ниже по сравнению с мужчинами. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска среди женщин ниже, чем среди мужчин. В рамках проведенного исследования определено, что у мужчин чаще, чем

у женщин, выявляются АГ, нарушение углеводного обмена, повышенные значения ИМТ, курение, употребление алкоголя, а также наличие хронического стресса. Женщины-врачи более привержены к систематическому мониторингу состояния здоровья и стремлению ранней и эффективной коррекции факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010; 180.
2. Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А. и др. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. Профилактическая медицина 2010; 2: 3–8.
3. Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. Consilium medicum 2010; 5(12): 5–12.
4. Батюшин М.М., Борцев П.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П. Рефрактерные артериальные гипертензии. Ростов-н/Д, 2010; 175.
5. Мир Г. Почему врачи живут меньше своих пациентов на 15 лет? ИАМ, 2001; 496.
6. Гичева И.М., Зейналова Д.К., Николаев К.Ю. и др. Оценка состояния здоровья медицинских работников, их знаний и мотивации в области первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях муниципальной больницы Новосибирска. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2006; 5: 12–6.
7. Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Воронина В.П. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 24: 73–6.
8. Карамнова Н.С., Калинина А.М., Григорян Ц.А. и др. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6): 54–8.
9. Российские рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). М.: 2007; 20.
10. Фомин В.В., Моисеев С.В., Сагинова Е.А. Больной артериальной гипертензией, не приверженный лечению. Consilium Medicum 2006; 5(8): 33–8.
11. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Качество жизни у мужчин и женщин с артериальной гипертензией. Результаты программы БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья 2008; 1(3): 15–22.
12. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Русский медицинский журнал 2001; 21 (9): 904–10.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

В женской популяции часто встречается сочетание метаболического синдрома (МС), артериальной гипертензии (АГ) и гипотиреоза. Вместе с тем влияние подобной сочетанной патологии на ремоделирование и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) исследовано недостаточно. **Цель исследования:** изучить структурно-функциональные особенности миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС на фоне гипотиреоза. **Методы:** в исследование включены 119 женщин с АГ и МС на фоне гипотиреоза ($n = 90$) и без гипотиреоза (контрольная группа, $n = 29$). Основные показатели ремоделирования и диастолической функции ЛЖ оценивали с использованием эхокардиографии. **Результаты:** у пациенток с клиническим гипотиреозом чаще, чем при субклиническом гипотиреозе и в контрольной группе, диагностировалась АГ 3 степени. Гипертрофия ЛЖ была обнаружена у 71 (79%) женщины с гипотиреозом и лишь у 10 (34%) – без нарушений функции щитовидной железы ($p < 0,05$). Концентрический тип гипертрофии ЛЖ был определен у 23 (49%) женщин с клиническим гипотиреозом, у 15 (35%) – с субклиническим гипотиреозом и у 4 (14%) пациенток контрольной группы. Ригидный тип диастолической дисфункции миокарда ЛЖ был зарегистрирован у 38 (81%), 34 (79%) и 23 (79%) пациенток соответственно. **Заключение:** у пациенток с АГ, МС и гипотиреозом чаще, чем у женщин без нарушения функции щитовидной железы, формируются патологические типы геометрии ЛЖ. Однако развитие диастолической дисфункции левого желудочка у женщин с АГ и МС происходит независимо от наличия или отсутствия гипотиреоза.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипотиреоз, ремоделирование миокарда.

Combination of arterial hypertension (AH), metabolic syndrome and hypothyroidism is frequently seen in women. Influence of these pathologies on re-modeling and diastolic function of left ventricle is not well studied. **Objective:** to evaluate structural and functional changes in left ventricle myocardium in women with AH, metabolic syndrome and hypothyroidism. **Methods:** 119 women were included in the study: 90 patients with AH, metabolic syndrome and hypothyroidism and 29 healthy women as a control. Main criteria of re-modeling and diastolic function of left ventricle were estimated with echocardiography. **Results:** patients with clinically significant hypothyroidism frequently had AH stage III compared to those with subclinical hypothyroidism and healthy women. Left ventricle hypertrophy was revealed in 71 (79%) of women with hypothyroidism and in 10 (34%) patients with normal function of thyroid gland ($p < 0.05$). Concentric hypertrophy was detected in 23 (49%) women with clinically significant hypothyroidism, in 15 (35%) women with subclinical hypothyroidism and in 4 (14%) patients from control group. Rigid type of diastolic dysfunction of left ventricle myocardium was registered in 38 (81%), 34 (79%) and 23 (79%) of patients correspondingly. **Conclusion:** pathological types of left ventricle frequently develop in patients with AH, metabolic syndrome and hypothyroidism compared to women with normal function of thyroid gland. Diastolic dysfunction develops independently of the presence or absence of hypothyroidism.

Key words: metabolic syndrome, hypothyroidism, re-modeling of myocardium.

В. В. Скибицкий,
Н. Е. Пыхалова,
А. В. Фендрикова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Пыхалова
Наталья Евгеньевна,**
ассистент кафедры
госпитальной терапии
КубГМУ
Адрес: 350063 Краснодар,
ул. Седина, 4;
тел.: (861) 257-06-96,
e-mail: Natalia-doc@
rambler.ru

Согласно современным представлениям артериальная гипертензия (АГ) наряду с абдоминальным ожирением и дислипидемией является ключевым компонентом метаболического синдрома (МС), неблагоприятная прогностическая значимость которого, особенно у женщин, доказана многими клиническими и эпидемиологическими исследованиями [1–3]. Однако хорошо известно, что одной из главных причин развития осложнений АГ, в том числе фатальных, являются структурно-функциональные изменения миокарда и, в частности, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), а также диастолическая дисфункция ЛЖ [4]. Ремоделирование ЛЖ в значительной степени определяет высокую частоту развития хронической сердечной недостаточности, инсульта, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, внезапной коронарной смерти. Наряду с этим АГ часто сочетается с гипотиреозом, манифестная форма которого встречается у 2% женщин, что более чем в 10 раз превышает распространенность гипотиреоза у мужчин. Чаще у женщин встречаются и субклинические формы заболевания – у 8–10% по сравнению с 2–3% – у мужчин [5, 6]. Тем не менее установлено, что сам по себе дефицит тиреоидных гормонов способствует развитию структурно-функциональных нарушений миокарда и является независимым фактором риска атеросклероза, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности.

ти [7–9]. Механизмы возникновения и особенности ремоделирования миокарда ЛЖ при АГ и МС изучены хорошо [10]. Однако исследования, посвященные оценке структурно-функциональных изменений ЛЖ при сочетании АГ и МС с гипотиреозом у женщин, ранее не проводились.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурно-функциональных особенностей миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС на фоне гипотиреоза.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на кафедре госпитальной терапии КубГМУ.

Участники исследования

Критерии включения

В исследование включали женщин с АГ, МС и верифицированным гипотиреозом, подписавших информированное согласие на участие. В группу контроля включали женщин с АГ и МС, но без признаков гипотиреоза.

Критерии невключения

Больные не включались в исследование при наличии инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии напряжения III–IV функциональных классов (ФК), нарушений ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточности II–IV ФК (по NYHA), тяжелых сопутствующих заболеваний, определяющих неблагоприятный прогноз.

Диагностика гипотиреоза

Наличие гипотиреоза устанавливали на основании значений уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного T_4 (cT_4). Клинический гипотиреоз диагностировали при уровне ТТГ в крови от 4 до 10 мМЕ/л и при снижении $cT_4 < 10$ пмоль/л или при изолированном повышении ТТГ более 10 мМЕ/л, субклинический гипотиреоз – при уровне ТТГ в пределах 4–10 мМЕ/л без понижения уровня cT_4 [11].

Критерии метаболического синдрома

АГ диагностировали при уровне артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., зафиксированном врачом более трех раз [3]. У всех женщин АГ предшествовала появлению первых признаков гипотиреоза, что исключало ее вторичный генез. Наличие МС устанавливали у пациенток АГ с абдоминальным ожирением (окружность талии > 80 см) и любым из дополнительных критериев (повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерина ЛПНП > 3 ммоль/л, холестерина ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе) [3].

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили при помощи ультразвукового аппарата

Siemens Sonoline Q 10. Исследовали показатели конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), размеры левого предсердия (ЛП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), рассчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) по формуле: $ОТС = (ТМЖП + ТЗС)/КДР$. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 110 г/м² [12]. По результатам ЭхоКГ выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) определялась при ИММЛЖ ≥ 110 г/м² и ОТС ЛЖ $< 0,45$; концентрическая гипертрофия (КГЛЖ) – при ИММЛЖ ≥ 110 г/м² и ОТС ЛЖ $\geq 0,45$; концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) – при ИММЛЖ ≥ 110 г/м² и ОТС ЛЖ $\geq 0,45$ [13]. Рассчитывали ударный объем (УО), минутный объем (МО), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Полученные значения ОПСС сопоставляли с величинами, нормальными для женщин соответствующего возраста. С учетом результатов расчетов определяли типы гемодинамики: гиперкинетический, эукинетический, гипокинетический. Гиперкинетический тип диагностировали при величине СИ $> 3,55$ л/мин/м², ОПСС ≤ 1600 дин. с. см⁻⁵; эукинетический – при СИ 2,5–3,55 л/мин/м², ОПСС ≥ 1600 дин. с. см⁻⁵; гипокинетический – при СИ $< 2,5$ л/мин/м², ОПСС > 1600 дин. с. см⁻⁵.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме доплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (ВИР). На основании оценки результатов доплер-ЭхоКГ и с учетом показателей возрастной нормы выделяли следующие типы диастолической дисфункции ЛЖ: ригидный, псевдонормальный, рестриктивный (табл. 1). Ригидный тип диагностировали при снижении ниже возрастной нормы отношения Е/А и/или удлинении ВИР, псевдонормальный – при изменении от-

Таблица 1

Нормальные показатели диастолической функции левого желудочка в разных возрастных группах

Показатель	Возраст, годы			
	40–49	50–59	60–69	70–79
VE/VA	1,1–1,7	0,9–1,5	0,8–1,2	0,5–1,1
ВИР, мс	61,2–86,5	64,5–90,1	65,2–93,6	62,9–99,3

ношения Е/А от нормальных возрастных показателей до < 1 на фоне пробы Вальсальвы, рестриктивный – при резком преобладании Е над А и/или укорочении менее возрастной нормы ВИР [14].

Статистический анализ

Обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25;75 процентиля), их сравнение в независимых выборках производили с помощью метода Краскела–Уоллиса. При наличии статистически значимых отличий проводили попарное сравнение групп с применением U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали таблицы сопряженности с анализом различий с применением критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 < 5$). При сравнении двух пропорций использовали двусторонний критерий статистической значимости. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи переменных проводился с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

В исследование включены 119 женщин с АГ и МС, из них 90 – с признаками гипотиреоза и 29 – с нормальной функцией щитовидной железы (контрольная группа). Из числа женщин с гипотиреозом у 47 была определена клиническая, а у 43 – субклиническая форма заболевания. Причиной нарушения функции щитовидной железы у 38 (42%) женщин был аутоиммунный тиреоидит, у 15 (17%) – нетоксический зоб, у 27 (30%) – гипотиреоз являлся следствием хирургического лечения щитовидной железы, в остальных случаях – у 10 (11%) больных – имело место сочетание различных нозологических причин. На момент включения в исследование за-

местительную терапию L-тироксином получали все женщины с клиническим гипотиреозом и 18 (42%) пациенток с субклинической формой заболевания.

Медиана возраста пациенток с гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы не различалась и составила 60 (56–72) лет – в контрольной группе, 58 (53–68) лет – в группе больных с субклиническим гипотиреозом, 62 (57–67,5) года – с клиническим гипотиреозом ($p > 0,05$). У большинства пациенток при включении в исследование была диагностирована АГ 2 степени, у большего числа женщин с клиническим гипотиреозом – АГ 3 степени (рис. 1).

Результаты ЭхоКГ исследования

Анализ результатов ЭхоКГ показал, что у женщин с гипотиреозом имеются более выраженные структурные изменения миокарда ЛЖ (табл. 2).

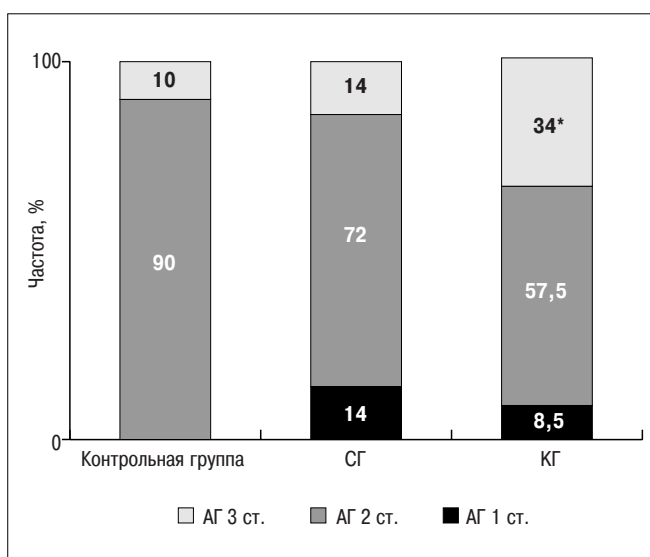


Рисунок 1. Частота встречаемости различных степеней АГ у женщин с МС в сравниваемых группах

Примечание. Здесь и далее: СГ – женщины с субклиническим гипотиреозом, КГ – женщины с клиническим гипотиреозом. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в контрольной группе и в группе женщин с СГ.

Таблица 2

Основные ЭхоКГ показатели у пациенток с АГ и МС в сравниваемых группах

Показатели	Контрольная группа	Женщины с СГ	Женщины с КГ
КДР, мм	46 (43; 48)	47 (44; 50)	48 (45; 49)*
ТЗС ЛЖ, мм	10 (10; 10)	11 (10; 12)*	11 (10; 12)*
ТМЖП, мм	10 (10; 11)	11 (10; 12)	11 (10; 12)*
ФВ ЛЖ, %	55 (55; 60)	58 (55; 64)	61 (57; 65)*
ИММЛЖ, г/м ²	108 (89; 123)	115 (100; 142)*	121 (105; 144)*
Диаметр ЛП, мм	36 (34; 38)	37 (35; 39)	39 (36,5; 42)*. **

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в контрольной группе; ** $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе женщин с субклиническим гипотиреозом.

В частности, ИММЛЖ превышал нормальные значения у 39 (83%) женщин с клиническим гипотиреозом, у 32 (74%) – с субклиническим гипотиреозом, и у 10 (34%) – контрольной группы. Кроме того, ТЗС ЛЖ у пациенток с гипотиреозом оказалась на 10% больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Вместе тем у пациенток с клиническим гипотиреозом средние величины КДР, ТМЖП, ФВ ЛЖ и диаметр ЛП были выше, чем у женщин контрольной группы на 4,2, 10, 11 и 7,7%, соответственно, диаметр ЛП на 5,1% – по сравнению с показателем в группе женщин с субклиническим гипотиреозом.

Анализ частоты вариантов ремоделирования ЛЖ показал, что в большинстве случаев у женщин с гипотиреозом выявлялись патологические типы геометрии ЛЖ (85–88%; *рис. 2*). При этом наиболее часто встречалась КГЛЖ – прогностически неблагоприятный тип гипертрофии. Следует отметить, что КГЛЖ в сравнении с другими типами ремоделирования чаще наблюдалась у женщин с клиническим гипотиреозом ($p < 0,05$). Кроме того, КГЛЖ у пациенток с КГ регистрировался одинаково часто как при АГ 2 степени у 12 (52%), так и при АГ 3 степени – у 11 (47,8 %) включенных в исследование. ЭГЛЖ регистрировалась с одинаковой частотой как при КГ и СГ, так и у лиц без гипотиреоза. Важно и то, что у женщин с КГ по сравнению с обследованными с СГ и без гипотиреоза в два раза реже регистрировался более благоприятный тип ремоделирования – КРЛЖ.

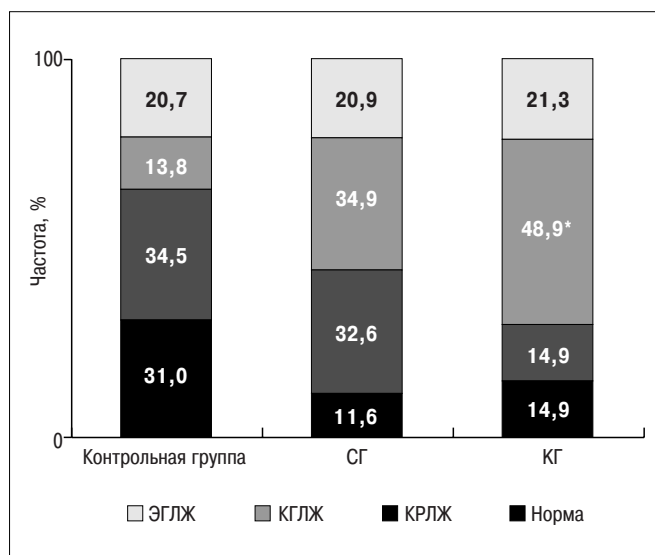


Рисунок 2. Частота различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС на фоне гипотиреоза и в контрольной группе (без гипотиреоза)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между частотой встречаемости КГЛЖ и другими вариантами ремоделирования в группе пациенток с КГ.

Результаты исследования диастолической функции ЛЖ показали, что у большинства обследованных женщин имелся ригидный тип диастолической дисфункции ЛЖ (*рис. 3*). Реже отмечалась нормальная диастолическая функция ЛЖ (у 11–19% женщин), в единичных случаях – псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ.

При оценке показателей гемодинамики установлено, что у пациенток с гипотиреозом чаще встречались гипокинетический и эукинетический типы кровообращения, тогда как у большей части обследованных без гипотиреоза имел место гипокинетический тип. Гиперкинетический вариант гемодинамики диагностировался только у женщин с гипотиреозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что структурно-функциональные изменения ЛЖ, связанные с АГ, часто являются одной из главных причин сердечно-сосудистых осложнений [1]. Тем не менее развитие гипотиреоза на фоне предшествующей АГ может существенно ухудшать течение и, возможно, прогноз заболевания. Гипотиреоз практически всегда сопровождается кардиоваскулярными расстройствами [6, 8]. В частности, на фоне дефицита тиреоидных гормонов повышается ОПСС, снижается продукция предсердного натрийуретического пептида, повы-

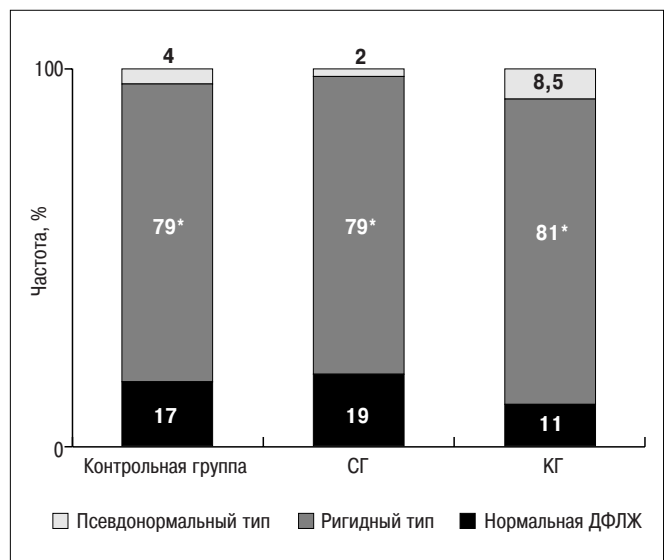


Рисунок 3. Частота выявления различных вариантов диастолической дисфункции у женщин с АГ и МС в сравниваемых группах

Примечание: * $p < 0,05$ – статистические различия частоты встречаемости ригидного типа диастолической дисфункции левого желудочка при КГ, СГ и в контрольной группе по сравнению с псевдонормальным типом и нормальным вариантом диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ).

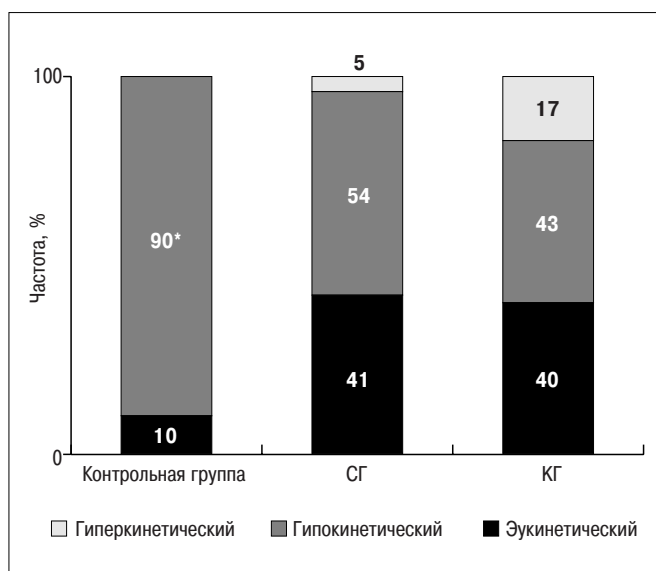


Рисунок 4. Частота выявления различных типов гемодинамики у женщин с АГ и МС на фоне гипотиреоза и в контрольной группе (без гипотиреоза)

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем у женщин с клиническим и субклиническим гипотиреозом.

шается чувствительность стенок артерий к вазоконстрикторному и повреждающему действию катехоламинов [5]. Вероятно, указанные патогенетические механизмы способствуют более значимому повышению АД при сочетании гипотиреоза и гипертонической болезни, повышая риск развития поражения органов-мишеней и осложнений АГ.

По данным проведенного нами исследования, установлено, что у женщин с АГ и МС структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ развиваются независимо от варианта тиреоидной гиподисфункции. Так, у пациенток с гипотиреозом по сравнению с контрольной группой (женщины без гипотиреоза) отмечались более высокие значения ИММЛЖ и ТЗС ЛЖ, а у женщин с клиническим гипотиреозом – утолщение МЖП и повышение КДР при большей фракции выброса. Тем не менее диаметр ЛП был больше именно при клиническом гипотиреозе по сравнению с показателем в группе женщин с субклиническим гипотиреозом, что может указывать на «истощение» компенсаторных механизмов гипертрофии ЛЖ и начало формирования дилатации ЛП у пациенток с КГ. Кроме того, такой неблагоприятный тип ремоделирования, как КГЛЖ, чаще диагностировался при клиническом гипотиреозе, тогда как при субклиническом гипотиреозе и в группе контроля в относительно равных долях встречались КГЛЖ, ЭГЛЖ и КРЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ также реже регистрировалась при КГ. Возможно, установленные осо-

бенности ремоделирования миокарда ЛЖ при клиническом гипотиреозе связаны с более выраженными и длительными нарушениями функции щитовидной железы [5]. В определенной степени это также подтверждается данными нашего исследования. Так, было установлено, что у большинства обследованных женщин чаще регистрируется АГ 2 степени, а более тяжелая АГ 3 степени – у пациенток с КГ. Однако наиболее неблагоприятный вариант гипертрофии ЛЖ (КГЛЖ) у больных с клиническим гипотиреозом одинаково часто имел место при АГ 2 и 3 степени. Вышеизложенное позволяет предположить, что более выраженная тиреоидная гиподисфункция не только ухудшает течение АГ, но и способствует формированию прогностически неблагоприятного осложнения – КГЛЖ.

Нарушения диастолической функции ЛЖ выявлены во всех группах обследованных женщин. При этом достоверно чаще регистрировался ригидный тип диастолической дисфункции ЛЖ. Известно, что дефицит тиреоидных гормонов ведет к снижению энергетического и пластического обеспечения миокарда, гипоксии миокарда, нарушению электролитного обмена – гипокалиемии, гипернатриемии [5]. В свою очередь, нарушается пассивная миорелаксация в диастолу, которая является энергозатратным процессом, а также снижается податливость миокарда [15]. Кроме того, на фоне длительной нагрузки давлением при АГ возрастает напряжение миокарда, адаптивным ответом становится гипертрофия стенок ЛЖ, что ведет к уменьшению пассивной растяжимости и повышению жесткости миокарда. Таким образом, сочетание при АГ и гипотиреозе гемодинамической перегрузки и метаболических изменений в миокарде, вероятно, способствует формированию диастолической дисфункции ЛЖ.

У пациенток с АГ и МС на фоне гипотиреоза одинаково часто наблюдались гипо- и эукинетические типы гемодинамики, при этом в группе больных без гипотиреоза преобладал гипокинетический тип. В свою очередь, гиперкинетический тип гемодинамики встречался только у женщин с гипотиреозом. Выявленные особенности могут подтверждать роль повышенного ОПСС в развитии АГ у обследованных женщин, а также активацию симпатической нервной системы в ответ на действие гормонзаместительной терапии, которую получали пациентки с клиническим и субклиническим гипотиреозом.

Таким образом, гипотиреоз вносит весомый дополнительный вклад в структурно-функциональные нарушения миокарда ЛЖ, что может по-

вышать риск развития кардиоваскулярных осложнений. При этом установлено, что чем более выражена степень гормональной недостаточности щитовидной железы у женщин с АГ и МС, тем тяжелее течение АГ. Так, АГ 3 степени регистрировалась в три раза чаще у женщин с клиническим гипотиреозом по сравнению с пациентками контрольной группы и с субклиническим гипотиреозом. Кроме того, у женщин с клиническим гипотиреозом формируется наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования миокарда ЛЖ – КГЛЖ, а также отмечается тенденция к дилатации ЛП. Вместе с тем у большинства обследованных контрольной группы и пациенток с гипотиреозом формируется ригидный тип диастолической дисфункции ЛЖ. Можно предположить, что тяжесть гипотиреоза в определенной степени влияет на выраженность структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ у пациенток с АГ и МС, что, в свою очередь, может повышать риск развития осложнений АГ. В связи с этим важной представляется ранняя диагностика гипотиреоза у женщин после 50 лет при АГ и МС для своевременного проведения комплекса профилактических мероприятий и лечебных воздействий с целью предупреждения прогрессирования структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ и развития осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у пациенток с АГ и МС более тяжелая степень гипертонии чаще определяется при клиническом гипотиреозе. На фоне гипотиреоза у женщин с АГ и МС в большинстве случаев формируются патологические типы геометрии ЛЖ. При этом концентрическая гипертрофия ЛЖ чаще регистрируется при клиническом гипотиреозе. Формирование диастолической дисфункции ЛЖ у женщин с АГ и МС происходит независимо от наличия или отсутствия гипотиреоза. У пациенток с АГ и МС на фоне гипотиреоза в большинстве случаев регистрируются гипокинетический и эукинетический типы гемодинамики, у обследованных женщин без гипотиреоза – гипокинетический.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М., 2009; 864.
2. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции. Кардиология 2004; 44(4): 95–100.
3. Национальные рекомендации ВНОК. М., 2009; 390.
4. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца: Руководство для врачей. М., 2006; 1328.
5. Bindels A.J., Westendorp R.G., Frolich M., et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding. Clin Endocrinol 1999; 50: 217–20.
6. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002; 12: 839–47.
7. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000; 132(4): 270–8.
8. Luboshitzky R., Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. Neuro Endocrinol Lett 2004; 25(4): 262–6.
9. Walsh J.P., Bremner A.P., et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005; 165: 2467–72.
10. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М., 2007; 224.
11. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы в схемах. М., 2006; 25.
12. Рыбаков М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М., 2008; 544.
13. Verdecchia P., Porcellati C., Zampi I., et al. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. Am J Cardiol 1994; 73: 247–52.
14. Mantero A., Gentile F., Gualtierotti C., et al. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. Eur. Heart J 1995; 16: 94–105.
15. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М., 2005; 240.

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ НЕЕ В ДО- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ

Предотвращение развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ее раннее выявление являются важными факторами для предупреждения развития тяжелых осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Цель исследования: изучить особенности формирования и частоту встречаемости ГЛЖ у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в до- и постменопаузальном периодах. Методы: масса миокарда ЛЖ определялась при помощи ЭхоКГ исследования в парietальной и верхушечной позиции с определением размеров камер сердца и толщины стенок. Результаты: в исследование была включена 101 женщина с АГ, 36 из которых находились в доменопаузальном периоде и 65 – в постменопаузальном периоде. Группу сравнения составили женщины без АГ (n = 28). Признаки ГЛЖ были зафиксированы у 50% женщин с АГ в доменопаузальном периоде, 53% – в периоде ранней менопаузы и у 73% – в периоде поздней менопаузы. В группе сравнения признаки ГЛЖ в доменопаузальном периоде наблюдались у 7%, в постменопаузальном периоде – у 8% женщин. Вместе с тем признаки концентрического ремоделирования ЛЖ у женщин группы сравнения в периоде менопаузы встречались в два раза чаще, чем в группе женщин с сохраненным менструальным циклом (у 15 и 7%, соответственно). Заключение: менопауза является самостоятельным фактором риска развития ГЛЖ у женщин с АГ и без нее. У женщин с АГ признаки ГЛЖ встречаются значительно чаще, чем у женщин с нормальными цифрами артериального давления.

Ключевые слова: женщины, менопауза, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка.

Prevention of left ventricle hypertrophy (LVH) and its early revelation are necessary factors for the prophylaxis of severe complications of cardiovascular diseases. Objective: to study the features of formation and prevalence of LVH in women with arterial hypertension (AH) in pre- and postmenopausal period. Methods: the mass of myocardium of left ventricle was measured via echocardiography in parietal and apical positions with detection of heart cameras' size and thickness of walls. Results: the study included 101 women with AH, 36 of them had premenopause and 65 – postmenopause. 28 women without AH formed control group. Signs of LVH were revealed in 50% of women in premenopausal period, in 53% of women in early menopause and in 73% of women in late menopause. In control group, 7% of patients had the signs of LVH in premenopausal period and 8% – in postmenopausal period. Besides, women with menopause had symptoms of concentric re-modeling of left ventricle two times frequently than women with existing menstrual cycle (15 and 7% correspondingly). Conclusion: menopause is independent risk factor of LVH development in women with or without AH. Women with AH develop LVH more frequently than women with normal level of blood pressure.

Key words: women, menopause, arterial hypertension, left ventricle hypertrophy.

**Е.Б.Прокофьева,
А.Г.Автандилов**
Российская
медицинская академия
последипломного
образования, Москва



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Прокофьева
Екатерина Борисовна,**
врач-терапевт Клинико-диагностического центра № 6 г. Москвы
Адрес: 127540 Москва,
Керамический проезд,
д. 49Б;
тел.: (499) 481-03-10,
e-mail: sajeneva@yandex.ru

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России остается крайне высокой, составляя в последнее десятилетие 39,9% среди мужчин и 41,1% – среди женщин [1, 2]. По-прежнему большой интерес представляет изучение вклада естественных причин, таких как возраст и менопауза в развитие и прогрессирование изменений сердечно-сосудистой системы у женщин. Роль менопаузы как фактора риска определяется угасанием функции яичников и развитием дефицита женских половых гормонов, чему сопутствует комплексная вегетативная, гормональная и гуморальная перестройка организма [3, 4]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что распространенность АГ у женщин значительно возрастает именно после наступления менопаузы [5–7].

Неблагоприятное влияние АГ на прогноз для жизни связано с длительным повышением артериального давления (АД), которое вызывает развитие структурно-функциональных изменений в сердце, и, в частности, формирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [8–10]. ГЛЖ в настоящее время рассматривается не только как наиболее типичное поражение сердца при АГ, но и как независимый фактор риска развития внезапной смерти, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности [11, 12]. Структурные изменения миокарда на фоне АГ приводят к формированию «гипертензивного сердца». [13, 14]. При этом ГЛЖ у больных с АГ развивается не только в ответ на перегрузку ЛЖ сопротивлением. К ее раз-

виту приводят также нейроэндокринные и гуморальные факторы, такие как нарушение адренергической регуляции, повышение уровня катехоламинов, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, риск развития ГЛЖ увеличивается у больных с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом периферических артерий, сахарным диабетом, при наличии генетической предрасположенности [15, 16].

В ряде исследований было показано, что ГЛЖ способствует развитию хронической сердечной недостаточности и увеличению сердечно-сосудистой смертности [4, 18]. При этом особое значение приобретает концентрический тип ГЛЖ, вероятность развития которого при АГ выше у женщин, тогда как у мужчин чаще обнаруживается эксцентрический тип гипертрофии миокарда [17]. В свою очередь, регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне антигипертензивной терапии могут улучшить прогноз у больных АГ [19–21].

Целью настоящего исследования явилось изучение ремоделирования ЛЖ у женщин с АГ и без нее в зависимости от наличия или отсутствия климатических нарушений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное исследование с группой контроля.

Место проведения

Исследование проводилось на базе Клинико-диагностического центра № 6 г. Москвы в 2007–2010 гг.

Участники исследования

В исследование включали женщин с АГ без дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска. В числе других критериев включения были:

- длительность анамнеза АГ не менее одного года;
- отсутствие лекарственной терапии на момент включения в исследование;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз АГ устанавливался на основании данных анамнеза при наличии высокого АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) на момент включения в исследование. Диагноз подтверждался результатами суточного мониторирования АД.

Женщины без АГ в до- и постменопаузальном периоде составили группу сравнения (набор участников в группу осуществлялся в КДЦ № 6).

Естественной менопаузой считалось отсутствие менструаций в течение не менее 12 месяцев с мо-

мента последней [1, 22]. Период ранней менопаузы выделяли при отсутствии менструации в течение двух лет, поздний — более двух лет [23].

В исследование не включали женщин пожилого возраста (≥ 65 лет), с АГ ≥ 3 степени (АД ≥ 180 мм рт. ст.), с нарушениями эндокринной функции, повышенным уровнем глюкозы ($> 5,2$ ммоль/л), ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, привычки курения, тяжелых пороков сердца, выраженной клапанной регургитации.

Допплер-эхокардиографическое исследование

Проведено всем больным на аппарате Vivid 3 Vingmed Technology GE (США). Линейные размеры камер сердца и толщины стенок миокарда оценивали в М-режиме в парастернальной позиции с измерением толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в систолу и диастолу, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров (КДР, КСР) ЛЖ. Вычисление объемов ЛЖ (конечно-диастолического и конечно-систолического — КДО и КСО) и расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R.Devereux и соавт. [24] производили на основании данных, полученных из четырехкамерного доступа. Кроме того, рассчитывали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), относительную толщину стенок миокарда (ОТС). Критерием ГЛЖ считалось обнаружение ИММЛЖ > 110 г/м² при показателях толщины МЖП и ЗСЛЖ $\geq 1,2$ см. Геометрию ЛЖ считали нормальной при ОТС $< 0,45$ см и неизменном ИММЛЖ без признаков дилатации ЛЖ. Концентрическое ремоделирование устанавливали при повышении ОТС $> 0,45$ см и нормальных значениях ИММЛЖ. ГЛЖ считали концентрической при повышенном ИММЛЖ и ОТС $> 0,45$ см, эксцентрической — при повышенном ИММЛЖ и ОТС $< 0,45$ см [25, 26].

Статистический анализ

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей в группах проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

В исследование была включена 101 женщина с АГ в периоде до- и постменопаузы и 28 женщин с

нормальным уровнем АД. Анализ результатов исследования проведен в пяти группах. Включенные в исследование пациентки с АГ были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия климактерических проявлений. Первую группу составили 36 женщин без климактерических нарушений в анамнезе. Во вторую группу вошли 65 пациенток, которые, в свою очередь, были разделены на две подгруппы в зависимости от давности наступления менопаузы. При этом 32 женщины (группа 2А) находилась в состоянии ранней менопаузы и 33 – (группа 2Б) в состоянии поздней менопаузы. В качестве группы сравнения обследованы женщины, 15 из которых были в доменопаузальном периоде (группа 3А), 13 – в постменопаузальном периоде (группа 3Б). В связи с тем, что не было выявлено значимых различий между обследуемыми пациентками контрольной группы в раннем и позднем менопаузальном периодах, анализ результатов их обследования был проведен в рамках одной группы (группы 3Б).

Исходная клиничко-анамнестическая характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*. Женщины контрольной группы были сопоставимы с пациентками основной группы по возрасту. Вместе с тем у женщин с АГ были зафиксированы более высокие значения ИМТ. Средняя длительность АГ у женщин основной группы варьировала от 4,7 до 9,5 лет, среднесуточные значения систолического и диастолического АД у женщин без признаков менопаузы составили 142/93 мм рт. ст., у пациенток в менопаузе – 146/95 мм рт. ст.

Результаты эхокардиографического исследования

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики показал, что у всех обследуемых больных сохранялись нормальные размеры камер сердца. Показатели локальной и глобальной сократимости

ЛЖ также находились в пределах нормы. У всех обследуемых пациенток фракция выброса (ФВ) превышала 60%. Выявлялась тенденция к повышению размеров левого предсердия (ЛП), толщины МЖП и ЗСЛЖ в систолу и диастолу в период наступления менопаузы как у женщин с АГ, так и у женщин с нормальными значениями АД. Не выявлено различий в размерах камер сердца и толщины стенок, а также сократительной функции миокарда ЛЖ у женщин с АГ в группах 1, 2А и 2Б. По сравнению с группой сравнения у женщин с АГ выявлены более высокие значения таких показателей, как КДР, КСР, размер ЛП, толщина МЖП в систолу, толщина ЗСЛЖ в систолу и диастолу.

У женщин с АГ выше были также и значения ОТС, ММЛЖ и ИММЛЖ (см. *табл. 1, рис. 1*). Надо отметить тот факт, что признаки ГЛЖ значительно чаще встречаются у женщин в период наступления менопаузы как с АГ, так и с нормальными значениями АД. С наступлением периода поздней менопаузы признаки ГЛЖ только нарастают. Так, гипертрофия ЛЖ в 1-й группе была выявлена у 18 (50%) женщин, во 2А группе – у 17 (53%), во 2Б группе – у 24 (73%) пациенток.

Геометрия левого желудочка

Геометрию ЛЖ оценивали по соотношению ОТС и ИММЛЖ. Патологические типы геометрии ЛЖ были отмечены у более чем половины женщин с АГ с сохраненным менструальным циклом (56%) и женщин в раннем постменопаузальном периодах (59%) (*рис. 2*). В группе женщин с АГ в позднем постменопаузальном периоде изменение геометрии ЛЖ было отмечено у почти 80% пациенток. При этом в структуре патологических типов геометрии ЛЖ во всех группах преобладали случаи эксцентрической ГЛЖ (у 36–55% женщин), реже встречалась концентрическая ГЛЖ (у 14–22%), в единичных случаях (6%) – концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Таблица 1

Клиничко-анамнестическая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	1-я группа, n = 36	2-я группа, n = 65	Группа 3А, n = 15	Группа 3Б, n = 13
Возраст, годы	43,0 ± 6,03	53,4 ± 3,67	42,9 ± 8,4	52,5 ± 5,0
ИМТ, кг/м ²	27,4 ± 2,4	28,1 ± 2,7	22,5 ± 3,4	25,3 ± 2,5
Длительность АГ, годы	4,7 ± 2,7	9,5 ± 5,4	–	–
САД ср сут, мм рт. ст.	141,7 ± 14,8	145,5 ± 15,6	–	–
ДАД ср сут, мм рт. ст.	93,1 ± 10,7	94,5 ± 10,3	–	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление (по данным суточного мониторинга АД).

Таблица 2

Данные ЭхоКГ исследования женщин в сравниваемых группах

Показатель	Основная группа			Группа сравнения	
	1-я группа, n = 36	Группа 2А, n = 32	Группа 2Б, n = 33	Группа 3А, n = 15	Группа 3Б, n = 13
КДР, см	4,85 ± 0,34*	4,85 ± 0,37**	4,99 ± 0,36**	4,59 ± 0,35	4,61 ± 0,28
КСР, см	3,08 ± 0,53	3,12 ± 0,29**	3,05 ± 0,53	2,96 ± 0,28	2,91 ± 0,23
ЛП, см	3,49 ± 0,25*	3,57 ± 0,34**	3,53 ± 0,35**	3,10 ± 0,23	3,21 ± 0,2
ТМЖПд, см	0,99 ± 0,1302	1,03 ± 0,19	1,08 ± 0,17	0,87 ± 0,11	0,95 ± 0,08
ТМЖПс, см	1,35 ± 0,19*	1,42 ± 0,20**	1,41 ± 0,19**	1,14 ± 0,11	1,28 ± 0,15
ТЗСд, см	0,99 ± 0,13*	1,02 ± 0,17	1,05 ± 0,15**	0,81 ± 0,08	0,91 ± 0,09
ТЗСс, см	1,55 ± 0,24*	1,59 ± 0,20**	1,62 ± 0,21**	1,27 ± 0,14	1,23 ± 0,28
ФВ, %	65,4 ± 4,3	65,6 ± 4,3	66,4 ± 5,1	65,9 ± 3,0	66,4 ± 2,4
ФУ, %	35,9 ± 3,70	36,16 ± 3,25	37,5 ± 4,29	36,4 ± 2,35	36,8 ± 2,05
ММЛЖ, г	204,0 ± 48,3 ^{***}	211,7 ± 55,7**	236,8 ± 62,2**	147,4 ± 34,0	169,1 ± 30,4
ИММЛЖ, г/м ²	112,4 ± 27,0	117,0 ± 27,9**	130,0 ± 31,6**	87,4 ± 16,7	97,3 ± 13,7
ОТС, см	0,41 ± 0,05 ^{***}	0,42 ± 0,08	0,42 ± 0,06	0,36 ± 0,04	0,40 ± 0,04

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения. Индексы «д» и «с» указывают на параметры, измеренные в диастолу и систолу, соответственно.

* $p < 0,05$ – при сравнении с показателем в группе 3А; ** $p < 0,05$ – при сравнении с показателем в группе 3Б; *** $p < 0,05$ – при сравнении с показателем в группе 2Б (женщины с АГ в периоде поздней менопаузы).

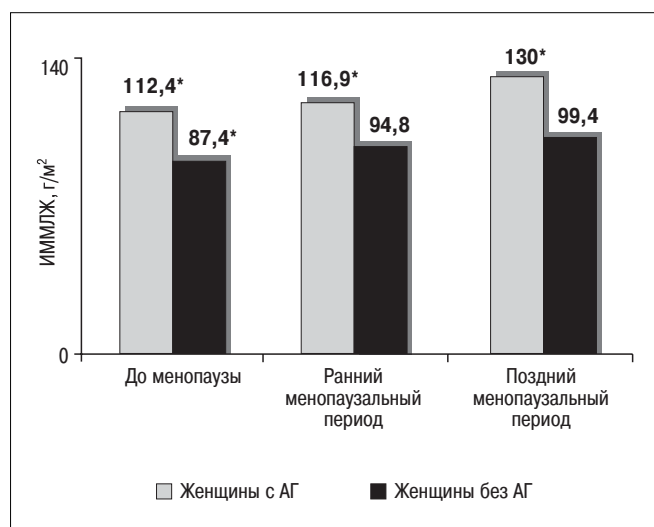


Рисунок 1. ИММЛЖ у женщин в до- и постменопаузальном периодах

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении с показателем в группе женщин без АГ.

У женщин с нормальными значениями АД в до- и постменопаузальные периоды преобладала нормальная геометрия ЛЖ (у 77–86%) (рис. 3). Признаки ГЛЖ (эксцентрический тип) наблюдались лишь у 7% женщин в доменопаузальном периоде и у 8% – в постменопаузальном периоде, концентрическое ремоделирование – у 7 и 15% пациенток, соответственно.

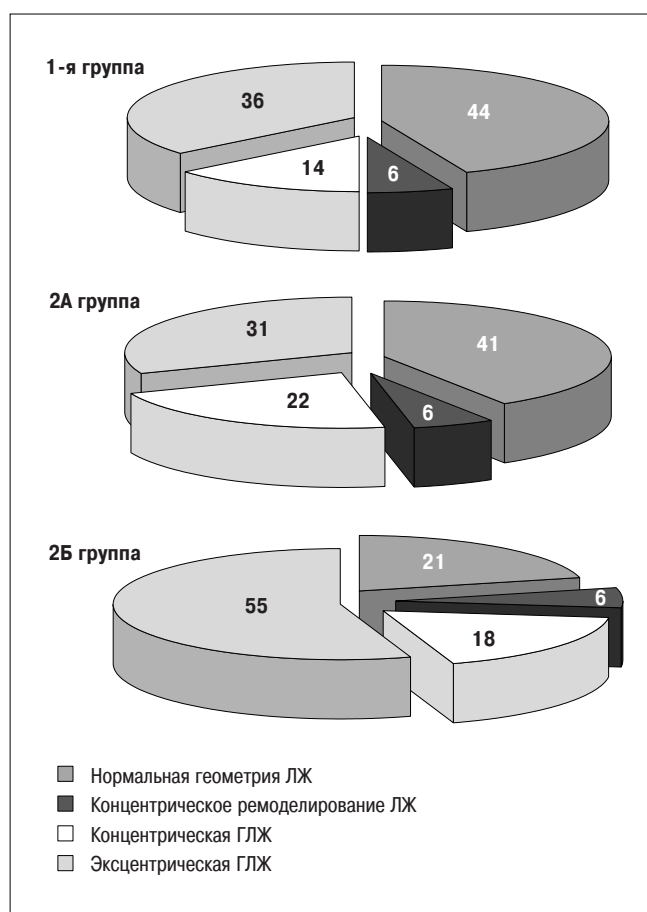


Рисунок 2. Геометрия ЛЖ у женщин с АГ в до- и постменопаузальном периодах

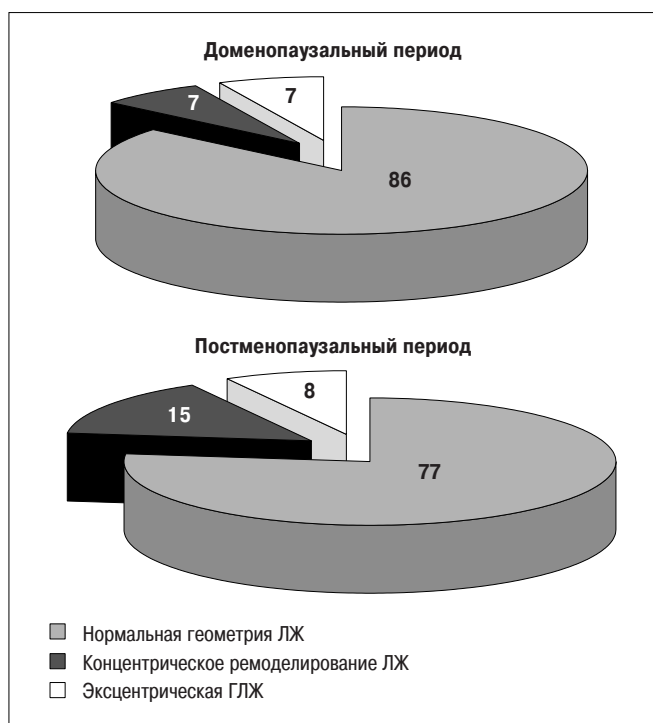


Рисунок 3. Геометрия ЛЖ у женщин без АГ в до- и постменопаузальном периодах

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении АГ, распространенность заболевания среди женщин превышает 40% и за последние годы не уменьшается [2]. В этой связи важно понять, на каком этапе развития АГ у женщин начинают возникать и клинически проявляться изменения органов-мишеней, а также что способствует развитию осложнений у женщин с АГ? В проведенном исследовании был оценен вклад наступления периода менопаузы как самостоятельного фактора риска развития ГЛЖ у женщин и с АГ, и без нее. При этом больные не отличались по степени АГ, и только длительность анамнеза АГ увеличивалась с возрастом.

По результатам проведенного обследования у женщин с АГ еще до наступления менопаузы признаки ГЛЖ в 7,5 раза встречаются чаще, чем у женщин без АГ, что подтверждается данными многочисленных исследований [8–10]. В течение первых двух лет после наступления периода менопаузы у женщин с АГ концентрическая ГЛЖ встречается уже в 22% случаев, а эксцентрическая ГЛЖ – в 31% наблюдений. На этом процесс ремоделирования ЛЖ не останавливается. То есть, если следовать данным литературы [18], концентрический тип ГЛЖ преобладает у женщин в период ранней гормональной перестройки, связанной с климактерическими нарушениями, далее у женщин в позднем климактерическом периоде, как и у мужчин, начи-

нает преобладать эксцентрический тип гипертрофии. Так, количество женщин с эксцентрической ГЛЖ в период поздней менопаузы составляет 55%.

У женщин с нормальными цифрами АД нет существенных различий встречаемости признаков ГЛЖ в до- и постменопаузальном периодах. Однако доля лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ в период менопаузы была в два раза выше, чем в группе женщин с сохраненным менструальным циклом. Это может быть следствием неблагоприятного влияния развития менопаузы и естественных факторов старения на миокард ЛЖ у женщин без факторов риска с наступлением периода дисгормональных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процессы структурной перестройки сердца (прежде всего увеличение толщины стенок и массы миокарда ЛЖ) выявляются значительно чаще у женщин с АГ по сравнению с женщинами с нормальными значениями АД. У женщин с АГ с наступлением периода менопаузы чаще выявляются концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ и концентрическая ГЛЖ, что может свидетельствовать об отрицательном влиянии наступления периода менопаузы на геометрию ЛЖ. У женщин в период поздней менопаузы преобладает эксцентрическая ГЛЖ. У пациенток с нормальными значениями АД преобладает нормальная геометрия ЛЖ, однако доля концентрического ремоделирования ЛЖ с наступлением периода менопаузы увеличивается более чем в два раза, что может быть связано с естественными инволюционными изменениями сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 1997; 238–240, 306–312.
2. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Клинический семинар 2008; 2(2).
3. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. Терапевтический архив 1999; 71(10): 61–5.
4. Zabalgoitia M., Rahman S.N., Haley W.E., et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women >50 years of age with systemic hypertension. Am J Cardiol 1997; 80(5): 648–54.
5. Mercurio G., Zoncu S., Saiu F., et al. Menopause induce by oophorectomy reveales a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. Maturitas 2004; 47: 131–8.
6. Staessen J.A., Bieniazewski L., Brosens I., et al. The epidemiology of menopause and its association with cardiovascular

- disease. In Messerli F. (ed): Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors After the Menopause. New York: Marsel Dekker Inc., 1995; 43–78.
7. Stimpel M., Zanchetti A., Walter de Gruyter, Hypertension after menopause. Berlin-New York, 1997.
 8. Агеев Ф.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность 2003; 4: 22.
 9. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium Medicum 2001; 3(2): 61–5.
 10. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.: Известия, 1997; 400.
 11. Остроумова О.Д., Головина О.В., Ролик Н.Л. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? Consilium Medicum 2004; 6: 344–9.
 12. Тимофеева Т.Н., Шальнова А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией и оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(6): 15–24.
 13. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. М., 2002; 285.
 14. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертоническая болезнь. М.: Русский врач, 2000; 240.
 15. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойлов В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 60–7.
 16. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология 2002; 11: 73–81.
 17. Джаиани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Русский медицинский журнал 2005; 13(27): 1858–62.
 18. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C., et al. Left ventricular cardiovascular concentric geometry during treatment adversely affects prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2004; 43(4): 731–8.
 19. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49–55.
 20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Атауллаханова Д.М. Лечение пациента с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Consilium Medicum 2006; (Приложение 1): 3–6.
 21. Kaplan N.M. Hypertension, microcirculation and end organ damage. Philadelphia: Lippincott, 2002.
 22. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001; 404–95.
 23. Вихляева Е.М и соавт. Менопаузальный синдром. М.: Novo Nordisk, 1996.
 24. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57(6): 450–8.
 25. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В.Митькова. М.: Видар, 2003.
 26. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. М.: Видар, 1999; 511.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МЕМБРАННЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

Циркулирующие в крови мембранные микрочастицы признаются новым маркером развития эндотелиальной дисфункции и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования:** изучить динамику количества циркулирующих мембранных микрочастиц в крови у пациенток, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) или нейроциркуляторной дистонией (НЦД) по смешанному типу на фоне терапии триметазидином. **Методы:** в исследование были включены пациентки в возрасте 30–50 лет, страдающие ГБ II–III стадии или НЦД ($n = 162$). Определяли уровень холестерина и коагулограмму. Методом конвертов пациентки были распределены в основную (назначение триметазидина; 70 мг/сут в течение 30 дней) и контрольную группы (стандартное лечение). **Результаты:** у женщин с ГБ III стадии при сочетании гиперхолестеринемии и гиперкоагуляции содержание мембранных микрочастиц в крови составило $178,0 \pm 8,7$ ед. на 4 см^2 образца крови, что было выше, чем у пациенток с гиперкоагуляцией, но без гиперхолестеринемии ($140,2 \pm 9,2$ ед.; $p < 0,001$), с гиперхолестеринемией, но без признаков гиперкоагуляции ($80,3 \pm 10,2$ ед.; $p < 0,01$), а также у здоровых женщин ($7,5 \pm 7,7$ ед.; $p < 0,001$). Среди пациенток с ГБ II стадии существенных отличий в подгруппах с различными сочетаниями гиперхолестеринемии и гиперкоагуляции выявлено не было. У пациенток с НЦД уровень содержания циркулирующих мембранных микрочастиц ($68,4 \pm 2,8$ ед.) также был выше, чем у здоровых женщин ($p < 0,05$). На фоне применения триметазидина у пациенток с ГБ и НЦД отмечено значимое снижение содержания количества циркулирующих мембранных микрочастиц. **Заключение:** циркулирующие мембранные микрочастицы могут рассматриваться как маркер патологических изменений системы кровообращения. Эффективным средством снижения их содержания у пациенток с ГБ и НЦД является триметазидин.

Ключевые слова: женщины, эндотелиальная дисфункция, циркулирующие мембранные микрочастицы, циркулирующие эндотелиоциты, триметазидин.

Circulating membrane microparticles in blood are known as new marker of endothelium dysfunction and progression of cardiovascular diseases. Objective: to study the dynamics of circulating membrane microparticles in blood of patients with arterial hypertension (AH) or neurocirculatory dystonia (NCD) combined type at the time of treatment with trimetazidine. Methods: the study included patients 30-50 years old with AH stage II-III or NCD ($n = 162$). Cholesterol and coagulation factors levels were tested. Patients were allocating to trimetazidine group (70 mg daily during 30 days) and control group treated according to typical practice. Results: women with AH stage III and increased levels of cholesterol and coagulation factors had high level of membrane microparticles (178.0 ± 8.7 units in 4 cm^2 of blood sample) compared to patients with hypercoagulation but with normal level of cholesterol (140.2 ± 9.2 units; $p < 0.001$), to those who had increased level of cholesterol without hypercoagulation (80.3 ± 10.2 units; $p < 0.01$) and to healthy women (7.5 ± 7.7 units; $p < 0.001$). Patients with AH stage II had no significant differences between subgroups with different levels of cholesterol and coagulation factors. The level of circulating membrane microparticles was higher in women with NCD (68.4 ± 2.8 units) than in healthy women ($p < 0.05$). Treatment with trimetazidine resulted in significant decrease of number of circulating membrane microparticles. Conclusion: circulating membrane microparticles are able to be the marker of pathological lesions in cardiovascular system. Trimetazidine is efficient for the decrease if their concentration in patients with AH and NCD.

Key words: women, endothelium dysfunction, circulating membrane microparticles, circulating endotheliocytes, trimetazidine.

**А.И. Инжутова,
М.М. Петрова**
Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

 **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Петрова
Марина Михайловна,**
д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.
Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
e-mail: stk99@yandex.ru

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из главных проблем женского здоровья. В популяции населения России около 60% всех случаев АГ приходится на долю женщин [1]. В возрасте до 30 лет АГ у женщин встречается в два раза реже, чем у мужчин. Однако после наступления перименопаузы и постменопаузы распространенность АГ у женщин существенно увеличивается, превышая показатель у мужчин соответствующего возраста [1–3]. Считается, что основное протективное действие на эндотелий сосудов у женщин в возрасте до 40 лет оказывают эстрогены, регулирующие высвобождение оксида азота [4, 5]. Тем не менее именно женщинам в возрасте до 35 лет наиболее часто по сравнению с мужчинами выставляется диагноз нейроциркуляторной дистонии (НЦД) – состояния, являющегося независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. По данным разных исследований, у 36–70% больных с НЦД по гипертоническому типу в дальнейшем формируется гипертоническая болезнь [6, 8].

Гипертоническая болезнь сопровождается повышенным артериальным давлением (АД), нарушением эластичности сосудистой стенки. Вместе с

тем такие осложнения АГ, как инсульт головного мозга (в 80% случаев – ишемический) и инфаркт миокарда, по своей природе являются тромботическими, а не геморрагическими. В научной литературе этот парадокс гипертонии известен как парадокс Бергмана [9, 10]. Одна из вероятных причин развития этих осложнений – эндотелиальная дисфункция у больных АГ, представляющая собой измененное морфо-функциональное состояние эндотелия сосудов. Эндотелиальная дисфункция сопровождается неадекватной потребностям организма продукцией биологически активных веществ (вазоконстрикторов или вазодилататоров, хемоаттрактантов, факторов межклеточной адгезии, агрегантов или дезагрегантов и т.д.), приводящих к апоптозу эндотелиальных клеток, асептическому воспалению сосудистой стенки, развитию «раневого дефекта» эндотелиальной выстилки, пристеночного тромбоза. В результате указанных процессов у больных АГ происходят нарушение реологических свойств крови, снижение эластичности сосудистой стенки, развитие атеросклеротического повреждения сосудов. Этому сопутствует активация иммунного звена клеток крови, что также способствует повреждению эндотелиоцитов сосудистой стенки. Последнее сопровождается увеличением продукции прокоагулянтных факторов, способствует развитию пристеночного тромбоза [11–13].

Активация клеток иммунной системы, тромбоцитов, дисфункция эндотелиоцитов сопровождаются образованием мембранных микрочастиц, которые поступают в кровь и циркулируют в ней [14–16]. Мембранные микрочастицы размером 0,1–1,0 мкм обладают высоким антигенным потенциалом, что способствует усилению межклеточных взаимодействий, а также ведет к прогрессирующей дисфункции эндотелия [17–19].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики изменения количества циркулирующих мембранных микрочастиц в крови у пациенток, страдающих гипертонической болезнью или НЦД по смешанному типу на фоне терапии триметазидином.

МЕТОДЫ

Место проведения

Клиническое исследование проведено на базе Городских клинических больниц № 1 и № 6, Государственной поликлиники № 14 г. Красноярск, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета.

Участники исследования

В исследование включали женщин, соответствующих следующим критериям:

- наличие гипертонической болезни в течение пяти и более лет;
- наличие НЦД в течение двух и более лет;
- возраст женщин 30–50 лет;
- в анамнезе в течение ближайших пяти лет не было терапии триметазидином;
- добровольное согласие на прием назначенных схем лечения и исследование крови.

В исследование не включали женщин с инфекционными заболеваниями, заболеваниями почек, перенесших острые сердечно-сосудистые события в течение последних пяти лет, с онкологическим заболеванием, с системными заболеваниями соединительной ткани, с болезнями крови.

Результаты обследования женщин основной группы сравнивали с показателями женщин без острых и хронических заболеваний системы кровообращения.

Клинические группы

Выделены 3 клинические группы женщин: 1) с гипертонической болезнью II ст, риск 3; 2) с гипертонической болезнью III ст, риск 3–4; 3) с НЦД по смешанному типу. Диагноз гипертонической болезни выставлялся согласно МКБ 10 и Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ [20]. Диагноз НЦД был выставлен согласно критериям Н.Н. Савицкого (1964) [21].

Все пациентки с гипертонической болезнью получали стандартную базисную гипотензивную терапию, включавшую ингибитор АПФ эналаприл и бисопролол, а также индапамид по 2,5 мг утром. Пациенткам с гиперхолестеринемией назначали симвастатин. Пациенткам с гипертонической болезнью дополнительно к базисной сердечно-сосудистой терапии был назначен триметазидин по 35 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней. Пациенткам с НЦД был назначен триметазидин в той же дозировке в качестве самостоятельной терапии на период 30 дней. Назначение триметазидина проводилось следующим образом. В равное количество конвертов запечатывалось послание «да» или «нет», означавшее назначение или не назначение триметазидина. Конверты были тщательно перемешаны, вскрытие каждого из них осуществлялось при включении пациентки в исследование.

Обследование

Обследование включало клинический осмотр, инструментальное исследование (ЭКГ, ЭхоКГ, регистрация АД) и лабораторные анализы. В условиях клиник и поликлиники был проведен тест крови

на гемостаз, в котором по стандартному протоколу определялись параметры свертывания крови, показатели активности тромбоцитов: концентрация фибриногена крови $\geq 4,5$ г/л, D-димера — > 250 нг/мл, положительный этаноловый тест, содержание тромбоцитов $> 400 \times 10^9$. Определяли содержание общего холестерина в крови. Гиперхолестеринемией считали уровень общего холестерина $> 4,5$ ммоль/л.

Определение содержания циркулирующих мембранных микрочастиц и эндотелиальных клеток

Определение уровня циркулирующих мембранных микрочастиц и эндотелиальных клеток осуществляли до и после курса приема триметазида (через 30 дней) в образцах периферической венозной крови. Исследование выполнено в лаборатории НИИ молекулярной медицины и патофизиологии КрасГМУ. Выделение циркулирующих мембранных микрочастиц осуществляли по методу M.Pirro (2007) [22]; выделение циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток — по методу J.Hladovec (1973) [23]. Кратко: забор периферической венозной крови проводили в объеме 5 мл из локтевой вены в пробирку из лабораторного пластика, содержащую 0,3 мл гепарина. Кровь и гепарин тщательно ресуспензировали и доставляли в лабораторию в течение ближайших 6 часов. Для выделения мембранных микрочастиц кровь в объеме 2 мл вносили в эппендорф и центрифугировали 2 минуты при 11 000 г и $+4$ C⁰, затем собирали супернатант в отдельный эппендорф и повторно центрифугировали в течение 45 минут при 13 000 г и $+4$ C⁰. К полученному осадку добавляли 100 мкл PBS (буфер). Тщательно ресуспензировали и наносили на предметное стекло в объеме 10 мкл. Площадь осмотра с помощью фазово-контрастного микроскопа составляла 4 см² при увеличении $\times 900$.

Другие 2 мл крови помещали в отдельный эппендорф для выделения циркулирующих эндотелиальных клеток. Центрифугирование проводили в течение 20 минут при 395 г и $+4$ C⁰. Супернатант помещали в отдельный эппендорф и вносили 0,2 мл ADP (аденин динуклеотид фосфат, 1 мг/мл раствора), суспензировали в течение 10 минут до полного смешивания. Затем осуществляли повторное центрифугирование в течение 20 минут при 395 г и $+4$ C⁰. Полученный супернатант центрифугировали в течение 20 минут при 2100 г и $+4$ C⁰. К осадку добавляли 100 мкл 0,9% NaCl. Полученную суспензию в объеме 10 мкл наносили на предметное стекло, подсчет осуществляли на площади

4 см² при увеличении фазово-контрастного микроскопа $\times 900$.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с помощью пакета программ STATISTICA и GraphPad Prism4. Тип распределения значений количественных признаков оценивался с применением критерия Колмогорова—Смирнова в поправке Лилиефорса. В случае непараметрического распределения значений количественных показателей в сравнительном анализе использовали тест Крускала-Уоллеса, при нормальном распределении — тест ANOVA. Для сравнения парных значений (до и после терапии) был применен *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

В исследование были включены 162 женщины, находившиеся под наблюдением в поликлинике с диагнозом «гипертоническая болезнь II, риск 3» (1-я группа, $n = 36$), «гипертоническая болезнь III, риск 3–4» (2-я группа, $n = 40$) или «нейроциркуляторная дистония по смешанному типу» (3-я группа, $n = 60$). Кроме того, в исследовании приняли участие 30 практически здоровых женщин без сердечно-сосудистой патологии (контрольная группа). Средний возраст пациенток 1-й группы составил $41,3 \pm 5,6$ лет; 2-й группы — $43,4 \pm 6,7$ лет, 3-й группы — $36,4 \pm 2,3$ лет, контрольной группы — $37,2 \pm 5,3$ лет. У 47 (61,8%; $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) пациенток, страдающих гипертонической болезнью, определенотягощенный наследственный анамнез по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (наличие у родителей заболеваний сердечно-сосудистой системы); в группе НЦД — 12 (20%), контрольной группе — 4 (13,3%). Средние значения АД у женщин 1-й группы составили $148 \pm 5/90 \pm 3$ мм рт. ст., 2-й группы — $154 \pm 7/108 \pm 5$ мм рт. ст., 3-й группы — $136 \pm 4/84 \pm 2$ мм рт. ст., контрольной группы — $129 \pm 5/82 \pm 2$ мм рт. ст. Все пациентки с ГБ до включения в настоящее исследование регулярно в течение года принимали базисную терапию, включавшую ингибитор АПФ и диуретик. Пациентки с НЦД постоянной терапии до исследования не получали. На момент исследования здоровые женщины контрольной группы также не получали лекарственных препаратов.

Содержание циркулирующих мембранных микрочастиц

Анализ содержания циркулирующих мембранных микрочастиц в периферической крови до на-

чала приема триметазидина выявил более высокий их уровень у женщин 2-й группы (ГБ III стадии) при наличии сочетания гиперхолестеринемии и гиперкоагуляции, чем при изолированной гиперхолестеринемии или гиперкоагуляции. В то же время в группе пациенток 1-й группы (ГБ II стадии) существенных отличий между подгруппой с сочетанием гиперхолестеринемии и гиперкоагуляции и подгруппой с гиперкоагуляцией без гиперхолестеринемии выявлено не было (табл. 1). В 3-й группе пациенток с НЦД по смешанному типу содержание циркулирующих мембранных микрочастиц составило $68,4 \pm 8,7$ ед на 4 см^2 , что было значимо выше, чем у женщин контрольной группы ($7,5 \pm 7,7$ ед на 4 см^2 ; $p < 0,05$).

Динамика содержания циркулирующих мембранных микрочастиц в 1-й и 2-й группах представлена в таблице 2. На фоне приема триметазидина было отмечено снижение циркулирующих мембранных микрочастиц во всех подгруппах больных с ГБ по сравнению с пациентками, не получавшими триметазидин. В группе пациенток с ГБ II стадии эффективность по медикаментозному снижению количества циркулирующих мембранных микрочастиц оказалась выше по сравнению с группой пациенток с ГБ III стадии.

В группе пациенток с НЦД через 30 дней наблюдения в подгруппе, не получавшей триметазидин, количество циркулирующих мембранных

микрочастиц составило $72,7 \pm 5,7$ ед на 4 см^2 ($\Delta 4,3 \pm 3,2$); а в подгруппе, получавшей триметазидин – $3,6 \pm 7,2$ ($\Delta -64,8 \pm 7,7$; $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями). Необходимо отметить, что ни у кого из пациенток с НЦД не было выявлено отклонений в данных биохимических анализов крови.

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов

Исходные значения содержания циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови у изучаемых групп пациенток были следующими: 1-я группа – $5,2 \pm 3,8$ ед на 4 см^2 ; 2-я группа – $7,8 \pm 3,2$; 3-я группа – $2,5 \pm 1,7$. В контрольной группе содержание циркулирующих эндотелиоцитов составило $0,5 \pm 1,3$ ед на 4 см^2 . Динамика содержания циркулирующих эндотелиоцитов на фоне терапии в 1-й и 2-й группах представлена в таблице 3.

На фоне применения триметазидина в качестве самостоятельной терапии у пациенток с НЦД было отмечено полное исчезновение циркулирующих эндотелиоцитов в крови, определяемых по методике, описанной выше. У пациенток с НЦД, не получавших триметазидин, количество циркулирующих эндотелиоцитов составило $1,6 \pm 1,0$ ед на 4 см^2 .

ОБСУЖДЕНИЕ

Циркулирующие эндотелиоциты являются самостоятельным маркером дисфункции эндотелия

Таблица 1

Содержание циркулирующих мембранных микрочастиц в периферической крови у женщин с ГБ и НЦД

Группы	Гиперхолестеринемия	Гиперкоагуляция	Гиперхолестеринемия + гиперкоагуляция
1-я группа (ГБ II ст.)	$79,8 \pm 10,2^*$	$158,2 \pm 6,3^{***}$	$162,6 \pm 7,6^{***}$
2-я группа (ГБ III ст.)	$80,3 \pm 10,2^{**}$	$140,2 \pm 9,2^{***}$	$178,0 \pm 8,7^{***}$

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с показателем в контрольной группе.

Таблица 2

Изменение содержания циркулирующих мембранных микрочастиц у женщин в сравниваемых группах через 30 дней терапии

Группы	Гиперхолестеринемия		Гиперкоагуляция		Гиперхолестеринемия + гиперкоагуляция	
	ТМЗ (-)	ТМЗ (+)	ТМЗ (-)	ТМЗ (+)	ТМЗ (-)	ТМЗ (+)
1-я группа (ГБ II ст.) ¹	$-21,9 \pm 4,5^{**}$	$-121,9 \pm 6,1^*$	$-15,5 \pm 7,8$	$-124,5 \pm 15,3^{***}$	$-39,7 \pm 7,2^{***}$	$-128,1 \pm 9,2^{**}$
N	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
2-я группа (ГБ III ст.) ¹	$-19,8 \pm 6,2^{**}$	$-51,4 \pm 12,7^{**}$	$-66,7 \pm 3,2^{**}$	$-138,2 \pm 6,7^*$	$13,4 \pm 4,1^{***}$	$-75,3 \pm 8,9^{***}$
N	(8)	(8)	(6)	(6)	(6)	(6)

Примечание. Здесь и далее: ¹ – указано изменение признака через 30 дней исследования по сравнению с его исходным значением. ТМЗ (+)/(-) – подгруппы женщин, которым был или не был назначен триметазидин. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с показателем в контрольной группе.

Таблица 3

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов у женщин в сравниваемых группах через 30 дней терапии

Группы	Гиперхолестеринемия		Гиперкоагуляция		Гиперхолестеринемия + гиперкоагуляция	
	ТМЗ (-)	ТМЗ (+)	ТМЗ (-)	ТМЗ (+)	ТМЗ (-)	ТМЗ (+)
1-я группа (ГБ II ст.) ¹	2,1 ± 2,2*	-2,9 ± 1,7*	0,6 ± 1,0	-2,9 ± 2,8*	1,2 ± 2,1	-3,8 ± 2,9*
N	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
2-я группа (ГБ III ст.) ¹	1,2 ± 1,6	-3,1 ± 2,8*	2,7 ± 2,0*	-4,5 ± 2,1**	5,4 ± 3,3**	-2,4 ± 1,2*
N	(8)	(8)	(6)	(6)	(6)	(6)

Примечание. Здесь: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с исходным значением.

[24]. Как видно из приведенных результатов исследования, на фоне назначения триметазидина во всех группах пациентов количество циркулирующих эндотелиоцитов значимо снижалось по сравнению с базисной сердечно-сосудистой терапией.

В связи с тем, что поражение стенки сосудов проявляется в виде артериальной гипертензии на поздних этапах формирования дисфункции эндотелия, это нередко сопровождается уже инициированным или прогрессирующим атеросклерозом сосудов, что в целом указывает на высокий риска кардиоцеребро-вазкулярных катастроф, раннее поражение патологии сосудистого русла. В этой связи оценка эффективности проводимой терапии по состоянию кровеносных сосудов является перспективной задачей современных медицинских подходов.

В НИИ молекулярной медицины и патофизиологии КрасГМУ проведено исследование больных с ГБ разной степени (по критериям ВОЗ), а также больных, находившихся в критическом состоянии (прогрессирующая стенокардия напряжения, острое нарушение мозгового кровообращения). Обследовано в общей сложности 750 пациентов обоего пола, проходящих лечение в клиниках и поликлиниках г. Красноярск. Нами выявлены пределы разброса содержания циркулирующих эндотелиоцитов и мембранных микрочастиц в периферической крови, соответствующие степени поражения сосудистого русла, определяемого по совокупности клинико-лабораторных показателей [25] (табл. 4).

Степень выраженности поражения сосудистого русла определяется при комплексном лабораторном и клиническом исследовании маркеров дисфункции эндотелия и патологии сердечно-сосудистой системы. Как видно из таблицы 4, для разных степеней выраженности патологии сердечно-сосудистой системы характерно наличие перекреста границ содержания циркулирующих эндотелиоцитов и мембран-высвобожденных микрочастиц.

Таблица 4

Границы содержания циркулирующих мембранных микрочастиц у пациентов с разной степенью выраженности патологии сосудистого русла

Показатели	Эндотелиоциты, ед на 4 см ²	Микрочастицы, ед на 4 см ²
Норма	0–1	0–60
Степень:		
минимальная	0–2	40–80
средняя	2,5–5	70–160
выраженная	5,5–9,0	165–280
Критическое состояние	≥ 9,5	> 280

Последнее, очевидно, связано с индивидуальным реагированием клеточно-молекулярных структур крови и сосудистой стенки на один и тот же патологический процесс.

Триметазидин, обладая свойствами цитопротектора, делает эффективным метаболизм клетки, к тому же проводятся исследования, предполагающие, что препарат уменьшает высвобождение внутриклеточного кальция и образование свободных радикалов [26, 27]. Последнее вместе со свойством триметазидина облегчать насыщение клеточных мембран фосфолипидами [28] способствует стабилизации цитоплазматической мембраны клеток и снижает образование активных мембранных микрочастиц [29]. Как показало проведенное нами исследование, триметазидин эффективно уменьшает содержание мембранных микрочастиц у пациентов с разными стадиями гипертонической болезни при дополнении его к базисной терапии артериальной гипертензии, а также у пациенток с НЦД в качестве самостоятельной терапии.

Циркулирующие мембранные микрочастицы являются высоко чувствительным маркером состояния сосудистого русла [30]. Об этом свидетельствует разница в показателях их содержания у па-

циенток с различной сердечно-сосудистой патологией по сравнению с относительно здоровыми пациентками без сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, динамика содержания циркулирующих мембранных микрочастиц является показателем эффективности сердечно-сосудистой терапии, что согласуется с изменением содержания циркулирующих апоптотических эндотелиоцитов [19, 23].

Мы считаем, что высокое содержание циркулирующих мембранных микрочастиц в крови при НЦД подтверждает потенциальный риск этой группы пациенток по развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано с механизмами их формирования, в основе которых лежит нарушение метаболизма клеток и стабильности клеточных мембран [25, 29], а также то, что мембранные микрочастицы могут выступать в роли источника сердечно-сосудистых заболеваний [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркулирующие мембранные микрочастицы могут рассматриваться как маркер патологического состояния системы кровообращения. Эффективным терапевтическим подходом к снижению количества циркулирующих мембранных частиц является назначение триметазидина у пациенток с гипертонической болезнью в качестве дополнительной или у пациенток с НЦД самостоятельной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плавунов Н.Ф., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Роль артериальной гипертонии в структуре и исходах госпитализаций многопрофильного скорпомощного стационара. *Consilium medicum (Артериальная гипертония)* 2004; 10(3): 155–8.
2. Барышникова Г.А. Особенности лечения артериальной гипертонии в постменопаузе. Место ингибиторов АПФ. *Справочник поликлинического врача* 2010; 3: 31–5.
3. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертонии у женщин в перименопаузе. *Кардиология* 2002; 11: 32–5.
4. Шемагонов А.В., Евстегнеев В.В., Путырский Л.А. Перспективы гормональной заместительной терапии превентивной ангионеврологии. *Здравоохранение* 2003; 4: 19–23.
5. Подзолков В.И. Хроническая сердечная недостаточность у женщин в постменопаузе. *Медицинские аспекты здоровья женщины* 2007; 4(1): 25–8.
6. Маколкин В.И., Абакумов С.А. Диагностические критерии нейроциркуляторной дистонии. *Клиническая медицина* 1996; 74(23): 22–4.
7. Отева Э.А., Николаева А.А., Пиковская Н.Б. и др. Синдром вегетососудистой дисфункции как интегральный показатель высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста с отягощенной наследственностью. *Терапевтический архив* 2000; 72(4): 31–4.
8. Доршакова Н.В., Карапетян Т.А., Жестяников А.Л. Некоторые особенности микроэлементного статуса у проживающих в Карелии больных нейроциркуляторной дистонией. *Вестник РУДН* 2004; 3: 38–43.
9. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 1–10.
10. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 464–70.
11. European society of hypertension– European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
12. Kotchen J.M., Kotchen T.A. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 505–13.
13. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 46–9.
14. Jimenez J.J., Jy W., Mauro L.M., et al. Endothelial microparticles (EMP) as vascular disease markers. *Adv Clin Chem* 2005; 39: 131–57.
15. Martinez M.C., Tesse A., Zobairi F., et al. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 4–9.
16. Doeuvre L., Plawinski L., Toti F., et al. Cell-derived microparticles: a new challenge in neuroscience. *Neurochemistry* 2009; 10: 457–68.
17. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404–11.
18. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
19. VanWijk M., VanBavel E., Sturk A., et al. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research* 2003; 2(59): 77–87.
20. Чазов И.Е. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008 (6). Приложение 2.
21. Савицкий Н.Н. О номенклатуре и классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы нейрогенной природы. *Клиническая медицина* 1964; 3: 20–5.
22. Pirro M., Schillaci G., Paltriccchia R., et al. Increased ratio of CD31+/CD42– microparticles to endothelial progenitors as a

- novel marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2530–5.
23. Iwata Y., Kuzuya F., Hayakawa M., et al. Circulating endothelial cells fail to induce cerebral infarction in rabbits. *Stroke* 1986; 17(3): 506–9.
 24. Goon P.K., Boos C.J., Lip G.Y. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab* 2005; 51(9–10): 531–8.
 25. Инжутова А.И., Петрова М.М., Салмина А.Б. и др. Оценка эффективности терапии сердечно-сосудистой патологии лабораторными методами. *Врач* 2011; 2: 67–9.
 26. Argaud L., Gomez L., Gateau-Roesch O., et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39(6): 893–9.
 27. Astashkin E.I., Glezer M.G., Grachev S.V. Trimetazidine decreases Ca²⁺ response to thapsigargin in differentiated and undifferentiated human HL-60 cells. *Dokl Biol Sci* 2007; 412: 92–5.
 28. Sentex E., Héliers-Toussaint C., Rousseau D., et al. Influence of trimetazidine on the synthesis of complex lipids in the heart and other target organs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15(4): 255–64.
 29. Dignat-George F., Boulanger C.M. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 27–33.
 30. Tushuizen M.E., Diamant M., Sturk A., et al. Cell-derived microparticles in the pathogenesis of cardiovascular disease: friend or foe? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 4–9.
 31. Morel O., Jesel L., Freyssinet J.M., et al. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 15–26.

Вынужденная гиподинамия как причина увеличения содержания эндотелиальных микрочастиц в плазме крови у здоровых лиц

Сидячий образ жизни оказывает негативный эффект на сердечно-сосудистую систему, в том числе, вызывая нарушение функции эндотелия. В ходе настоящего исследования влияние полного обездвиживания на эндотелий изучалось с помощью метода «сухой иммерсии»¹. Свойства эндотелия анализировали до, во время и через 7 дней «сухой иммерсии» 8 здоровых мужчин. Состояние микроциркуляции оценивали с помощью лазерной доплерометрии на участке кожи в области икроножной мышцы. Определяли интенсивность базального кровотока, а также кровотока на фоне эндотелийзависимой и -независимой вазодилатации. Измеряли содержание микрочастиц (эндотелиальных или другого происхождения) в плазме крови. В результате было показано, что «сухая иммерсия» сопровождается снижением интенсивности базального кровотока (с 22 ± 4 до 15 ± 2 усл. ед.; $p < 0,05$) и кровотока на фоне эндотелийзависимой вазодилатации (с 29 ± 6 до $12 \pm 6\%$; $p < 0,05$). Параллельно отмечалось увеличение содержания в плазме крови циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ) с максимальным эффектом на 3-й день исследования (с 42 ± 8 до 65 ± 10 ЦЭМ/мкл; $p < 0,05$). Содержание в плазме крови микрочастиц другого происхождения в ходе исследования не изменилось. Также было установлено снижение плазменного уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)², тогда как экспрессия его рецептора (VEGFR-1) и уровень растворимой молекулы CD62E³ остались на прежнем уровне. Это указывает на то, что увеличение содержания ЦЭМ не было связано с активацией клеток эндотелия (о чем свидетельствовало бы повышение уровня VEGFR-1 и CD62E), а было результатом усиления их апоптоза. Проведенное исследование показало, что полное обездвиживание приводит к быстрому нарушению микроциркуляции и функции эндотелия, о чем свидетельствует увеличение уровня ЦЭМ в плазме крови. Подобные изменения могут быть причиной развития как сердечно-сосудистых заболеваний, так и иных состояний, ассоциированных с длительной гиподинамией.

Источник: Navasolava N.M., Dignat-George F., Sabatier F., et al.
Enforced physical inactivity increases endothelial microparticle levels in healthy volunteers.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299(2):248–56.

¹ "Сухая иммерсия" – метод, базирующийся на погружении испытуемого в ванну с водой, от которой он отделен тонкой водонепроницаемой тканью с площадью существенно превышающей зеркало воды. Разработан в качестве наземного метода моделирования воздействий микрогравитации на организм человека.

² Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – молекула, вызывающая специфичную пролиферацию клеток эндотелия и ингибирующая их апоптоз. Соответственно, ингибирование синтеза VEGF сопровождается усилением апоптоза эндотелиальных клеток и, как результат, увеличением содержания в плазме крови их фрагментов (микрочастиц). Синтез VEGF усиливается в ответ на гипоксию, а также при онкологических заболеваниях и в ответ на воздействие ряда цитокинов.

³ CD62E (E-селектин) – молекула адгезии на клеточной поверхности клеток эндотелия; способствует рекрутированию нейтрофилов из циркулирующей крови к месту повреждения.

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Изучение состояния сосудистой стенки и функции эндотелия у больных артериальной гипертензией (АГ) молодого возраста является перспективным с позиций лечебного воздействия и профилактики сосудистых катастроф. **Цель исследования:** оценить жесткость и состояние ауторегуляции тонуса артерий и влияние на них антигипертензивной терапии у людей молодого возраста с гипертонической болезнью (ГБ). **Методы:** жесткость артерий и ауторегуляцию тонуса средне-мозговых артерий (СМА) определяли с помощью доплерокардиографии. Группу сравнения составили мужчины и женщины без АГ ($n = 38$). **Результаты:** в исследование были включены 76 пациентов, средний возраст $38,4 \pm 2,7$ года, мужчин – 52, женщин – 24. АГ I-й степени была определена у 41 (54%) пациента, 2-й степени – у 35 (46%), ГБ I стадии – у 47 (62%), II стадии – у 29 (38%) больных. У мужчин и женщин с АГ значения показателей жесткости артерий не отличались между собой и были сопоставимы с группой сравнения. Ауторегуляция тонуса СМА была одинаково нарушена у пациентов с АГ независимо от пола, у них преобладал отрицательный тип реакций кровотока в СМА (у 59,2% – справа и у 55,3% – слева). В группе сравнения преобладал положительный тип реакции кровотока. Через 24 недели от начала антигипертензивной терапии у лиц молодого возраста с ГБ наблюдалось восстановление ауторегуляции тонуса СМА независимо от того, принимали они ингибитор АПФ или β -адреноблокатор. **Заключение:** у лиц молодого возраста с ГБ нарушения ауторегуляции тонуса СМА выявляются раньше, чем отклонения со стороны жесткости артериальной стенки. Важным условием восстановления ауторегуляции тонуса СМА является нормализация артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ауторегуляция тонуса сосудов, артериальная жесткость, антигипертензивная терапия.

Estimation of the state of vascular wall and endothelial function in younger patients with arterial hypertension is a perspective method of treatment and prophylaxis of cardiovascular fatal incidences. **Objective:** to estimate the rigidity and autoregulation of tonus of arteries and vascular effect of antihypertensive treatment in younger patients with arterial hypertension (AH). **Methods:** the rigidity and tonus autoregulation of mesencephalic arteries were estimated via Doppler echocardiography. The control group included men and women without AH ($n = 38$). **Results:** the study included 76 patients, average age was 38.4 ± 2.7 years old, 52 patients were men, 24 ones were women. AH stage I was detected in 41 (54%) of patients, stage II – in 35 (46%) of patients. Men and women with AH and healthy patients had equal arterial rigidity. Autoregulation of mesencephalic arteries tonus was abnormal in patients with AH independently of their gender. Most of patients showed negative reaction of blood flow in mesencephalic arteries (in 59.2% of patients – from the right, and in 55.3% – from the left). The control group had predominantly positive type of blood flow reaction. 24 weeks of treatment resulted in restoration of autoregulation of mesencephalic arteries tonus independently of the type of treatment (ACE inhibitors or β -blockers). **Conclusion:** disorders of autoregulation of mesencephalic arteries tonus can be revealed in younger patients with AH earlier than abnormal rigidity of vessels. Necessary term of autoregulation restoration is the normalization of blood pressure level.

Key words: arterial hypertension, vessels tonus, autoregulation, arterial rigidity, antihypertensive treatment.

И.М. Давидович¹,
И.Г. Винокурова²,
Е.В. Поротикова¹

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

² Краевая консультативно-диагностическая поликлиника «Вивея», Хабаровск

✉ для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Давидович
Илья Михайлович,
д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Дальневосточного ГМУ

Адрес: 680000 Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35;
тел.: (4212) 38-38-06,
e-mail: ilyadavid@rambler.ru

Артериальная гипертензия (АГ) по настоящее время остается актуальной научно-практической проблемой вследствие большой частоты тяжелых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности), определяющих высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1–3]. Коварство АГ состоит в том, что длительное время она протекает бессимптомно или с незначительными проявлениями, исподволь оказывая повреждающее действие на связанные с ней органы-мишени. Поэтому для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений необходима ранняя диагностика АГ и поражения органов-мишеней – сердца, мозга, почек, а также сосудистой стенки, непосредственно подвергающейся гемодинамической травме [4, 5]. Кроме того, важна профилактика патологического ремоделирования сосудов, которое начинается как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности циркулирующих гуморальных факторов, а в дальнейшем может способствовать прогрессированию сосудистой патологии [6–8]. В доступной литературе имеется ограниченное количество работ, посвященных оценке ранних признаков поражения сосудистого русла у лиц молодого возраста с АГ, в том числе и с позиций гендерных особенностей и влияния на имеющиеся отклонения антигипертензивной терапии.

Цель настоящего исследования — изучить связь состояния ауторегуляции тонуса периферических и интракраниальных артерий и жесткости сосудов у пациентов молодого возраста с АГ разного пола с параметрами суточного профиля артериального давления и влияние антигипертензивной терапии (АГТ).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое проспективное исследование с группой контроля.

Место проведения

Исследование проводилось на базе 301 Окружного военного клинического госпиталя и Консультативно-диагностической поликлиники «Вивея» г. Хабаровска в 2008–2010 гг.

Участники исследования

В исследование включали мужчин и женщин с АГ и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска. В числе других критериев включения были наличие ГБ I и II стадий, впервые выявленной и/или без постоянной гипотензивной терапии; возраст < 45 лет, согласие пациента на проведение исследования.

В исследование не включали пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, злокачественные нарушения ритма сердца, атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей), сахарным диабетом, симптоматической АГ.

Женщины и мужчины без АГ и с дополнительными факторами риска составили группу сравнения (набор участников группы осуществлялся в 301 ОВКГ и КДП «Вивея»).

Критерии диагноза

Диагноз АГ устанавливался на основании данных анамнеза при наличии высокого артериального давления — АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) на момент включения в исследование. Диагноз подтверждался результатами суточного мониторирования АД (СМАД). Диагноз ГБ устанавливали на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов [4]. Наличие II стадии ГБ определяли у пациентов, у которых наряду с повышенными цифрами АД имели место признаки поражения хотя бы одного из органов-мишеней, в нашем случае это была установленная при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).

Суточное мониторирование АД

СМАД проводили автоматической амбулаторной системой суточного мониторирования VPLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Россия). Определяли параметры систолического и диастолического

АД (максимальных и средних значений САД и ДАД в дневное и ночное время), «нагрузку давлением» (индексы времени и площади САД и ДАД в дневное и ночное время), суточный профиль АД [9].

Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии (ЭЗВД)

ЭЗВД оценивалась с помощью линейного датчика 7,5 МГц на аппарате «Siemens Sonoline 1700» в В-режиме с цветным доплеровским картированием потока. Оценивали изменение диаметра ($\Delta\%$) и скорости кровотока в артерии после окклюзии. Прирост диаметра плечевой артерии < 10% от исходного рассматривался как признак эндотелиальной дисфункции [10].

Анализ регуляции тонуса мозговых артерий

Состояние ауторегуляции тонуса среднемозговой артерии (СМА) оценивали методом дуплексного сканирования на аппарате SONOLINE SI-450 (Siemens, Германия) с линейным датчиком 7,5 МГц. В спектральном доплеровском режиме определяли усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМХ) с последующим проведением функциональных проб. Тест миогенной направленности: показатель ТАМХ до и через 3 мин после сублингвального приема 0,25 мг нитроглицерина. Индекс цереброваскулярной реактивности (ИР) рассчитывали как отношение исходной ТАМХ к значениям ТАМХ после пробы. Гиперкапническую пробу (метаболический тест) проводили с задержкой дыхания на 30 сек с оценкой указанных выше показателей через 3 мин (в период максимальной дилатации). ИР рассчитывали аналогичным способом — как отношение ТАМХ после пробы к исходному значению этого показателя. Типы реакций кровотока определяли на основании параметров ИР с учетом следующих критериев: положительный (нормальный) тип — при ИР 1,1–1,4; усиленный — ИР > 1,4; отрицательный — ИР 0,9–1,1; парадоксальный — ИР < 0,9 [11].

Другие инструментальные исследования

Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии измеряли по стандартной методике в В-режиме по задней стенке проксимальнее бифуркации на 1 см. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте и индекс аугментации (ИА) определяли неинвазивным осциллометрическим методом измерения пульсовой волны на артериографе TensioClinic TL1 (TensioMed, Венгрия), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) — как отношение САД (на лодыжке) / САД (на плече).

Медицинское вмешательство

В ходе исследования больным проводили антигипертензивную терапию, включавшую назначе-

ние ингибитора АПФ (лизиноприл 10 мг/сут или эналаприл 10 мг/сут) или β -адреноблокатора (бисопролол 5 мг/сут). Через 2 недели, если не происходило снижение АД, дозу каждого из препаратов удваивали или добавляли индапамид ретард 1,5 мг/сут. Целевым значениям АД считали < 140/90 мм рт. ст. [4].

Статистический анализ

Обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Для сравнения качественных признаков в исследуемых группах использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ количественных признаков выполнен по Пирсону с расчетом коэффициента корреляции (r). Различия количественных показателей оценивалось с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок и t -критерия Стьюдента для парных сравнений. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), для оценки значимости которого использовали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование были включены 76 пациентов молодого возраста с АГ, 54 мужчины и 22 женщины. Исходная клиничко-anamnestическая характеристика лиц, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Из них АГ 1-й степени была определена у 41 (54%) пациента, 2-й степени – у 35 (46%), ГБ I

стадии – у 47 (62%), II стадии – у 29 (38%) больных. Среди факторов сердечно-сосудистого риска наиболее часто встречались курение и избыточная масса тела (чаще у мужчин). В группу сравнения были включены 38 человек (22 мужчины и 16 женщин) без АГ, но с аналогичными факторами риска, сопоставимые с пациентами основной группы по возрасту

Результаты оценки жесткости сосудистой стенки

Изучение толщины КИМ сонных артерий показало, что в целом по группе показатели КИМ не отличались от контроля и не выходили за пределы нормальных значений как у мужчин, так и у женщин (табл. 2). Вместе с тем у мужчин со 2-й степенью АГ толщина КИМ была больше, чем у пациентов с 1-й степенью АГ и лиц без АГ (справа: $0,7 \pm 0,2$; $0,51 \pm 0,1$ и $0,55 \pm 0,19$ соответственно, $p = 0,001/0,011$; слева: $0,71 \pm 0,15$; $0,57 \pm 0,15$ и $0,54 \pm 0,23$ соответственно; $p = 0,002/0,004$). Значения СРПВ, ИА и ЛПИ справа и слева у мужчин и женщин молодого возраста с АГ практически не отличались между собой и были сопоставимы со значениями аналогичных показателей в группе сравнения (см. табл. 2).

Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии

Оценка ЭЗВД плечевой артерии выявила, что при одинаковой исходной линейной скорости кровотока (ЛСК) у лиц с ГБ и в группе сравнения исходный диаметр плечевой артерии (D) у пациентов с ГБ был больше, чем у лиц с нормальным АД. В пробе с «реактивной гиперемией» прирост D плечевой артерии у больных с ГБ в целом по всей группе сос-

Таблица 1

Клиничко-anamnestическая характеристика участников исследования

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	Мужчины, $n = 52$	Женщины, $n = 24$	Мужчины, $n = 22$	Женщины, $n = 16$
Возраст, годы	$38,4 \pm 11,5$	$39,6 \pm 5,9$	$37,8 \pm 8,4$	$38,2 \pm 4,4$
ИМТ, кг/м ²	$26,7 \pm 7,9$	$23,8 \pm 2,2$	$25,2 \pm 5,6$	$23,3 \pm 2,1$
Курение, абс (%)	41 (79)	8 (33)	16 (72)	5 (31)
ОХ, ммоль/л	$5,0 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,1$
Длительность АГ, годы	$5,2 \pm 3,9$	$4,9 \pm 3,7$	–	–
САД, мм рт. ст.	$158,7 \pm 10,1$	$154,6 \pm 7,3$	–	–
ДАД, мм рт. ст.	$96,9 \pm 9,4$	$95,3 \pm 7,8$	–	–
АГ 1-й степени, абс (%)	27 (66)	14 (34)	–	–
АГ 2-й степени, абс (%)	25 (71)	10 (29)	–	–
ГБ I стадии, абс (%)	32 (68)	15 (32)	–	–
ГБ II стадии, абс (%)	20 (69)	9 (31)	–	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОХ – общий холестерин, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД (по данным офисного измерения), АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь.

Основные характеристики состояния сосудов у мужчин и женщин молодого возраста в сравниваемых группах

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	Мужчины, $n = 52$	Женщины, $n = 24$	Мужчины, $n = 22$	Женщины, $n = 16$
КИМ справа, мм	$0,61 \pm 0,21$	$0,53 \pm 0,29$	$0,55 \pm 0,19$	$0,51 \pm 0,2$
КИМ слева, мм	$0,64 \pm 0,22$	$0,53 \pm 0,24$	$0,54 \pm 0,23$	$0,52 \pm 0,2$
СРПВ, м/сек	$8,5 \pm 1,4$	$8,4 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,9$	$8,5 \pm 1,6$
ИА, %	$-53,7 \pm 19,5$	$-52,6 \pm 10,3$	$-52,3 \pm 13,6$	$-51,9 \pm 7,6$
ЛПИ справа	$1,04 \pm 0,14$	$1,03 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,1$
ЛПИ слева	$1,03 \pm 0,14$	$1,03 \pm 0,11$	$1,04 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,1$

Примечание: КИМ – комплекс интима-медиа, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИА – индекс аугментации, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

тавил в среднем 3,1%, с нормальным АД – 12,2% ($p < 0,001$) и это при отсутствии статистически значимых различий в приросте ЛСК. Прирост D плечевой артерии у мужчин и женщин с ГБ был одинаков (2,9% и 3,3% соответственно). При поправке с учетом исходных различий в факторах риска было показано, что АГ у лиц с эндотелиальной дисфункцией в виде снижения ЭЗВД плечевой артерии встречалось в 6 раз чаще, чем у лиц с сохраненной функцией эндотелия сосудов – ОШ 6,0 (95% ДИ 1,7–21,7).

Исходное состояние регуляции тонуса СМА

При оценке ауторегуляции тонуса СМА и проведении теста миогенной направленности установлено, что у пациентов молодого возраста с ГБ, в отличие от лиц с нормальным АД, в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина наблюдалось более слабое расширение интракраниальных сосудов. При этом средние значения ИР были ниже, чем у нормотоников. Выявленные отклонения наблюдались как у мужчин ($1,14 \pm 0,22$ и $1,31 \pm 0,33$; $p = 0,012$), так и у женщин ($1,12 \pm 0,24$ и $1,31 \pm 0,28$; $p = 0,044$). У пациентов с ГБ в 59% случаев справа и в 55% – слева наблюдался отрицательный тип реакций кровотока, который встречался чаще, чем у нормотоников (в 30 и 38% случаев права и слева соответственно; $p < 0,01$). Положительный тип у больных с АГ наблюдали в 2 раза реже, а усиленный – почти в 5 раз реже, чем у лиц с нормальным АД. Только в группе пациентов с ГБ был отмечен парадоксальный тип реакций кровотока в ответ на прием нитроглицерина (табл. 3). Расчет ОШ показал, что у лиц молодого возраста с АГ, в отличие от их сверстников с нормальным АД, вероятность возникновения нарушенной ауторегуляции тонуса СМА при проведении миогенной пробы возросла в 3,9 раза (95% ДИ 2,5–6,1).

Оценка реакции на гиперкапническую пробу (метаболический тест) показала, что у мужчин и женщин молодого возраста с ГБ ее величина была

Таблица 3

Типы реакций кровотока при оценке ауторегуляции тонуса СМА в пробе с нитроглицерином у лиц молодого возраста

Типы кровотока	Основная группа, $n = 76$		Группа сравнения, $n = 38$	
	справа	слева	справа	слева
Положительный, абс. (%)	23 (30)*	29 (38)*	24 (63)	24 (63)
Отрицательный, абс. (%)	45 (59)*	42 (55)*	5 (14)	7 (18)
Парадоксальный, абс. (%)	5 (7)	3 (4)	0	0
Усиленный, абс. (%)	3 (4)*	2 (3)*	9 (24)	7 (18)

Примечание: здесь и в табл. 4: * достоверность различий ($p < 0,001$) между основной и группой сравнения на соответствующей стороне.

ниже, чем у лиц с нормальным АД. При этом среди больных с ГБ процент пациентов с отрицательным типом реакции кровотока был в 4 раза больше, чем среди нормотоников (67% справа и 57% слева и по 18% справа и слева соответственно; в обоих случаях $p < 0,001$). Парадоксальный тип реакции также был отмечен только у пациентов с ГБ (табл. 4). Расчет ОШ установил, что наличие повышенного АД, в отличие от лиц с нормальным АД, увеличивало вероятность нарушения ауторегуляции тонуса СМА (по данным гиперкапнической пробы) в 6,1 раза (95% ДИ 3,7–9,9). Корреляционный анализ между различными параметрами СМАД и ИР показал, что у женщин с нарушением ауторегуляции тонуса СМА в большей степени были связаны средние дневные и ночные значения САД и ДАД (ИР/срСАДн $r = -0,38$, $p < 0,05$; ИР/срДАДд $r = -0,38$, $p < 0,05$; ИР/срДАДн $r = -0,44$, $p < 0,03$), у мужчин – «наг-

Таблица 4

Типы реакций кровотока при оценке ауторегуляции тонуса СМА в пробе с нитроглицерином у лиц молодого возраста

Типы кровотока	Основная группа, n = 76		Группа сравнения, n = 38	
	справа	слева	справа	слева
Положительный, абс. (%)	20 (26)*	22 (29)*	26 (68)	26 (68)
Отрицательный, абс. (%)	516 (7)*	43 (57)*	7 (18)	7 (18)
Парадоксальный, абс. (%)	2 (3)	8 (11)	0	0
Усиленный, абс. (%)	3 (4)	3 (4)	5 (13)	5 (13)

рузка» давлением – индексы времени и площади гипертензии (ИР/ИП ДАД $r = -0,47$, $p < 0,02$; ИР/ИП ДАДд $r = -0,44$, $p < 0,03$; ИР/ИП ДАДн $r = -0,46$, $p < 0,03$; ИР/ИВ ДАД $r = -0,37$, $p < 0,05$).

Изменение состояния регуляции тонуса СМА на фоне лечения

Повторное изучение показателей ауторегуляции тонуса СМА было проведено у 49 больных АГ,

из которых 34 принимали ингибитор АПФ (26 – лизиноприл и 8 – эналаприл) и 15 больных – бисопролол. Суточная доза лизиноприла у 13 больных составила 10 мг, у 10 пациентов – 20 мг. Эналаприл 10 мг/сут принимали 2 больных, 20 мг/сут – 8 пациентов. Бисопролол 5 мг/сут принимали 9 больных, еще 6–7,5 мг/сут. Трём пациентам, принимавшим лизиноприл 20 мг/сут, был добавлен индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут. Установлено, что в целом по всей группе через 6 месяцев антигипертензивной терапии среднее значение САД по результатам «офисных» измерений составило $144,1 \pm 6,9$ мм рт. ст., ДАД – $90,4 \pm 5,7$ мм рт. ст. У лиц молодого возраста с ГБ при этом произошло восстановление реактивности СМА в обеих функциональных пробах, на что указывает повышение ИР до уровня, зафиксированного у лиц в группе сравнения. Параллельно отмечалось восстановление типов реакций кровотока, в первую очередь за счет увеличения процента лиц с положительным типом, значительного снижения процента больных с отрицательным и исчезновения парадоксального типов кровотока (табл. 5, 6). Восстановление ауторегуляции тонуса СМА в пробе с нитроглицерином и гиперкапнической у лиц молодого возраста с ГБ

Таблица 5

Типы реакций кровотока в СМА в пробе с нитроглицерином у лиц молодого возраста с АГ до и после антигипертензивной терапии

Типы кровотока	Основная группа (n = 49)				Группа сравнения (n = 38)	
	До лечения		После лечения		справа	слева
	справа	слева	справа	слева		
Положительный, абс. (%)	15 (31)*	19 (39)*	34 (69)**	37 (76)**	24 (63)	24 (63)
Отрицательный, абс. (%)	29 (59)*	26 (53)*	7 (14)**	6 (12)**	5 (14)	7 (18)
Парадоксальный, абс. (%)	3 (6)	3 (6)	1 (2)	0	0	0
Усиленный, абс. (%)	2 (4)*	1 (2)*	7 (14)	6 (12)	9 (24)	7 (18)

Примечание: здесь и в табл. 6: * $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе сравнения на соответствующей стороне, ** $p < 0,01$ – по сравнению с исходным показателем в основной группе на соответствующей стороне.

Таблица 6

Типы реакций кровотока (в %) в СМА в гиперкапнической пробе у лиц молодого возраста с АГ до и после антигипертензивной терапии

Типы кровотока	Основная группа (n = 49)				Группа сравнения (n = 38)	
	До лечения		После лечения		справа	слева
	справа	слева	справа	слева		
Положительный, абс. (%)	12 (25)*	15 (31)*	36 (74)**	38 (78)**	26 (68)	26 (68)
Отрицательный, абс. (%)	34 (69)*	27 (55)*	7 (14)**	4 (8)**	7 (18)	7 (18)
Парадоксальный, абс. (%)	1 (2)	6 (12)	1 (2)	3 (6)	0	0
Усиленный, абс. (%)	2 (4)	1 (2)	5 (10)	4 (8)	5 (13)	5 (13)

наблюдалось независимо от того, принимали они ингибитор АПФ или β -адреноблокатор.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная у лиц молодого возраста с АГ 1–2 степени оценка состояния ригидности артериальной стенки не выявила статистически значимых отклонений со стороны показателей жесткости сосудов. Вместе с тем у них уже имела место нарушенная ауторегуляция тонуса плечевых и интракраниальных артерий. Выявленные отклонения реактивности СМА были однотипными у мужчин и женщин с ГБ и зависели в первую очередь от наличия повышенного АД. Тем не менее на нарушение ауторегуляции тонуса СМА у мужчин и женщин оказывали влияние различные параметры СМАД. Ранее было установлено, что изменения ауторегуляции тонуса сосудов непосредственно связаны с сосудистым эндотелием, на поверхности которого имеется система рецепторов, преобразующих механические сигналы, что приводит к накоплению NO и вазодилатации [12, 13].

Важно отметить, что у пациентов, включенных в настоящее исследование, нарушения функционального состояния сосудистой стенки выявлялись при отсутствии явных атеросклеротических изменений со стороны сосудов, о чем свидетельствовали нормальная толщина КИМ сонных артерий и другие показатели жесткости сосудов. Показано, что у больных АГ молодого возраста на фоне нормальных значений КИМ нет и грубых нарушений эластических свойств сосудов разного калибра. Тем не менее, несмотря на малые сроки заболевания и умеренную выраженность АГ, нами было обнаружено повышение скорости распространения пульсовой волны по аорте [7]. Снижение ауторегуляции тонуса сосудов у наших пациентов также могло быть одним из отражений подобного нарушения и, в определенной мере, свидетельствовать о факте раннего ремоделирования сосудов у больных АГ 1–2 степени. Нормализация АД у данной категории пациентов сопровождалась и восстановлением ауторегуляции тонуса СМА при проведении проб миогенной и метаболической направленности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц молодого возраста с ГБ нарушения ауторегуляции тонуса периферических и интракраниальных артерий выявляются раньше, чем изменения жесткости артериальной стенки. Нарушение ауторегуляции тонуса СМА у женщин и мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией 1–2 степени носят однонаправленный характер и

обусловлены в первую очередь наличием повышенного АД. Важным условием улучшения ауторегуляции тонуса интракраниальных артерий является нормализация АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45–50.
2. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. Кардиология 2009; 2: 67–72.
3. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: 25–146.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 1–32.
5. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypert 2009; 27: 2121–58.
6. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии. Болезни сердца и сосудов 2006; 1(3): 35–40.
7. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б. и др. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертонией молодого возраста. Артериальная гипертензия 2005; 11(1): 17–20.
8. Cecelja M.P., Chowienicz T.R. Arterial stiffening cause and prevention. Hypertension 2010; 56: 29–30.
9. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности лечения. Часть 3. Суточное мониторирование АД (СМАД). Атмосфера (Кардиология) 2008; 4: 15–22.
10. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонova Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с гипертонической болезнью и лиц с гиперхолестеринемией по данным ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1998; 3: 37–41.
11. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Реальное время. М., 2003; 100–13.
12. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22(4): 1–14.
13. Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial dysfunction: a barometer for cardiovascular risk? Circulation 2002; 106: 640–2.

ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И УРОВНЯ ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

Недостаточность эстрогенов, артериальная гипертензия (АГ) и гипергликемия являются ключевыми факторами патогенеза сердечно-сосудистого заболеваний у женщин. **Цель исследования:** изучить особенности метаболизма глюкозы у женщин с АГ в зависимости от возраста и уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). **Методы:** в проспективное исследование были включены 126 женщин в возрасте 35–60 лет с АГ. Контрольную группу составили 80 практически здоровых женщин. Определяли уровень ФСГ, глюкозы в капиллярной крови, инсулина, рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-R. **Результаты:** у молодых здоровых женщин с $ФСГ \geq 30$ мМЕ/мл в сравнении с их ровесницами без эстрогендефицита ($ФСГ < 30$ мМЕ/мл) были выявлены более высокие уровни базальной гликемии ($3,94 \pm 0,80$ и $3,40 \pm 0,54$ ммоль/л соответственно; $p = 0,013$) и индекса НОМА-R – медианы 1,27 (0,15; 1,53) и 0,89 (0,10; 1,56) усл. ед. соответственно ($p = 0,087$). У женщин с АГ как молодого, так и среднего возраста с $ФСГ \geq 30$ мМЕ/мл значения всех изученных показателей инсулин-глюкозного гомеостаза были выше, чем у женщин в сопоставимой по возрасту группе контроля. Наиболее выраженными признаками инсулинорезистентности были у пациенток в возрасте 46–60 лет при $ФСГ \geq 30$ мМЕ/мл – инсулинемия 13,10 (2,43; 17,40) мкЕд/мл и индекс НОМА-R – 2,63 (0,49; 3,90) усл. ед. ($p = 0,008/0,032$ при сравнении с женщинами соответствующего возраста с АГ и уровнем $ФСГ < 30$ мМЕ/мл). **Заключение:** инсулинорезистентность – ведущий патогенетический механизм развития АГ у женщин с наступлением менопаузы, который реализуется уже в молодом возрасте при наличии эстрогендефицита.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, возраст, эстрогены.

The lack of estrogens, arterial hypertension (AH) and hyperglycemia are key factors of pathogenesis of cardiovascular diseases in women. Objective: to study the peculiarities of glucose metabolism in patients with AH depending on age and level of follicle-stimulating hormone (FSH). Methods: prospective study included 126 women 35–60 years old with AH, 80 almost healthy women formed control group. Authors measured the level of FSH, glucose in peripheral blood, insulin and index of resistance HOMA-R. Results: young healthy women with the level of FSH ≥ 30 mME/ml had higher levels of basal glycemia (3.94 ± 0.80 and 3.40 ± 0.54 mmol/l correspondingly; $p = 0.013$) and index HOMA-R – median 1.27 (0.15; 1.53) and 0.89 (0.10; 1.56) units correspondingly ($p=0.087$) compared to those with normal (< 30 mME/ml) level of FSH. Women with AH (both young and middle aged) with the level of FSH ≥ 30 mME/ml had higher levels of all insulin-glucose tests than in women from control group with comparable age. Patients 46–60 years old with FSH ≥ 30 mME/ml had the most significant symptoms of resistance to insulin – insulinemia 13.10 (2.43; 17.40) μ Units/ml and index HOMA-R 2.63 (0.49; 3.90) units ($p = 0.008/0.032$ compared to the women with the same age, AH and the level of FSH < 30 mME/ml). Conclusion: resistance to insulin is leading pathogenetic mechanism of forming AH in women after menopause, it realizes in younger women in presence of deficiency of estrogens.

Key words: women, arterial hypertension, insulin resistance, age, estrogens.

**О.В.Цыганкова,
Е.Л.Федорова,
З.Г.Бондарева,
К.Ю.Николаев**

Новосибирский государственный медицинский университет



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Цыганкова

Оксана Васильевна

к.м.н., доцент кафедры неотложной терапии и врача общей практики ФПК и ППВ Новосибирского ГМУ

Адрес: 630091 г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: (383) 264-39-65, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

И

звестно, что продолжительность жизни женщин выше, чем у мужчин: так, в России разница составляет около 12 лет, в развитых странах мира – примерно 6–8 лет. Вследствие этого у женщин выше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанных с ними инвалидности и смертности [1, 2]. Наряду с известными факторами риска для женщин свойственны и такие специфические факторы, как оральная гормональная контрацепция, гестоз беременных, менопауза [3–5]. В этой связи в последние годы активно разрабатываются программы по предупреждению ССЗ у женщин, в которых акцент сделан на их первичную профилактику, основанную на коррекции как известных, так специфических факторов риска [6, 7].

Ежегодно в мире примерно 25 млн. женщин вступают в период так называемого менопаузального перехода (англ. *menopausal transition*) [8]. В менопаузе организм женщины особенно уязвим в отношении прогрессирования атеросклероза, развития ожирения, артериальной гипертензии (АГ), нарушений липидного, углеводного обмена и коагуляционного гомеостаза [3, 5, 9]. Основной причиной этих нарушений, по-видимому, является эстрогеновая недостаточность, что подтверждают эпидемиологические данные [5, 7, 8]. Так, до наступления менопаузы АГ в женской популяции встреча-

ется гораздо реже, чем у мужчин, что в определенной мере объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в 2 раза [5, 10]. Вместе с тем неизвестно, насколько увеличение сердечно-сосудистого риска после естественного и хирургического наступления менопаузы связано с недостаточностью эстрогенов, а насколько — с другими факторами, в том числе возрастными изменениями и нарушением инсулин-глюкозного гомеостаза [11–13].

Показано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение инсулинорезистентности с развитием компенсаторной гиперинсулинемии. Воздействие этих факторов на функции почек и гипоталамо-гипофизарной системы ведет к повышению активности симпатической нервной системы, запускает каскад реакций, приводящих к патологическому ремоделированию сердца и сосудов. Вторичная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также способствует повышению общего периферического сосудистого сопротивления и развитию АГ [2, 3, 9].

Сахарный диабет (СД) 2 типа сегодня — болезнь цивилизации с женским лицом. По данным большинства эпидемиологических исследований, СД у женщин встречается чаще и повышает риск смерти от ССЗ в большей степени, чем у мужчин. Наличие гипергликемии, по сути, полностью нивелирует защитное влияние женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему [14]. Мета-анализ 22 исследований выявил, что относительный риск фатальной ИБС, связанной с диабетом, у женщин на 50% выше, чем у мужчин [15]. Эти данные актуализируют значимость изучения характеристик инсулин-глюкозного обмена в цепи метаболических реакций, способствующих развитию АГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение связи характеристик метаболизма глюкозы у женщин с АГ с возрастом и уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное проспективное контролируемое исследование.

Место проведения

Исследование проведено в 2009 г. на базе Городской клинической больницы № 34 г. Новосибирска. Группу контроля составили женщины, обследованные в рамках профилактического осмотра на предприятиях города.

Участники исследования

В исследование включали женщин в возрасте от 35 до 60 лет с впервые диагностированной или имевшей место АГ (артериальное давление — АД 140/90 мм рт. ст.) 1–2 степени длительностью до 10 лет без антигипертензивной терапии или не достигшие целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) в течение последних 4 недель на фоне регулярной антигипертензивной терапии. Диагностика АГ проводилась в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008) [16]. В группу контроля были включены практически здоровые женщины без АГ.

В исследование не включали женщин со вторичной АГ, с сопутствующими хроническими заболеваниями в фазе обострения, эндокринными заболеваниями (кроме СД), тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью выше I функционального класса по NYHA, со злокачественными новообразованиями, страдавшие от алкогольной и наркотической зависимости, беременные.

Клинические группы

Результаты исследования анализировали, сравнивая основные группы (больные АГ и здоровые), а также подгруппы, сформированные с учетом возраста (женщины 35–45 и 46–60 лет) и уровня ФСГ (пациентки с ФСГ \leq 30 мМЕ/мл). Возрастная градация проведена в соответствии с классификацией Киевского института геронтологии (1964): молодые женщины (35–45 лет) и женщины среднего возраста (46–60 лет) [17]. Уровень ФСГ <30 мМЕ/мл характеризует фертильный период женщины, тогда как его уровень \geq 30 мМЕ/мл, согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе (2004), отражает период перестройки и снижения эстрогенпродуцирующей функции яичников (пери- или постменопауза) [18].

Лабораторные исследования

Для определения исходных биохимических характеристик и уровня гормонов (инсулина и ФСГ) кровь забирали натощак через 10 часов после последнего приема пищи. Уровни гликемии определяли в капиллярной крови энзиматическим методом анализатором EcoMatic (Care Diagnostica, Германия). Состояние углеводного обмена оценивалось в соответствии с критериями ВОЗ (1999) [19]. Инсулин и ФСГ определяли методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции на анализаторе IMMULITE ONE (DPC, США) с помощью реактивов Boehringer Mannheim (Германия). Состояние инсулинорезистентности оценивали путем вычисления индекса HOMA-R по формуле:

НОМА-R = уровень гликемии натощак (ммоль/л) × базальный инсулин (мкЕд/мл) / 22,5.

Значения индекса < 2,5 усл. ед. считали нормальными [20].

Статистический анализ

Анализ результатов исследования выполнен с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков при нормальном распределении значений выполнено с помощью среднего арифметического ± стандартное отклонение при распределении, отличном от нормального – в виде медианы (25; 75 процентиля). Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Оценка значимости различий количественных признаков в сравниваемых группах проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и *U*-критерия Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции по Спирмену (*r*). Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

Всего в исследование были включены 206 женщин, из них в контрольную группу – 80 практически здоровых нормотензивных женщин (средний возраст 45,7 ± 8,4 года, уровень АД 120 ± 16/77 ± 9 мм рт. ст.), в группу больных с АГ – 126 женщин (средний возраст 47,5 ± 10,1 лет; *p* = 0,185). Средняя продолжительность АГ была равна 3,1 ± 1,0 годам, в половине случаев (53,7%) – не более 2,5 лет. У 75% женщин с АГ была отмечена наследственная отягощенность по кардиоваскулярной патологии, определяемая как наличие семейного анамнеза ранних (< 65 лет) ССЗ.

В контрольной группе было 45 молодых (возраст 35–45 лет) и 35 женщин среднего возраста (46–60 лет). Средние показатели систолического АД (САД) у них составили соответственно 119 ± 15 и 122 ± 19 мм рт. ст. (*p* = 0,443), диастолического АД (ДАД) – соответственно 77 ± 8 и 77 ± 10 мм рт. ст. (*p* = 0,960).

Сохраненная функция яичников (уровень ФСГ < 30 мМЕ/мл) была определена у 29 (64%) молодых женщин, у 16 (36%) была хирургическая менопауза. Среди женщин контрольной группы среднего возраста уровень ФСГ < 30 мМЕ/мл был определен в 16 (46%) случаях.

Из 126 пациенток с АГ подгруппу 35–45-летних составили 59 женщин, 46–60-летних – 67 женщин. Длительность АГ у молодых пациенток – 2,2 (0,5; 3,5) года, у женщин среднего возраста – 3,8 (1,3; 6,3) года (*p* = 0,014). Средние значения САД у пациенток молодого и среднего возраста отмечались в пределах 142 ± 16 и 148 ± 23 мм рт. ст. (*p* = 0,096), ДАД – 93 ± 24 и 97 ± 16 мм рт. ст. соответственно (*p* = 0,288). ФСГ < 30 мМЕ/мл был обнаружен у 24 (41%) пациенток в возрасте 35–45 лет и у 22 (33%; *p* = 0,362) женщин с АГ среднего возраста; у 45 (67%) женщин старшей возрастной группы имела место пери- или постменопауза.

Характеристики метаболизма глюкозы

Уровни базальной гликемии и инсулинемии в группе женщин с АГ находились в пределах нормы, вместе с тем достоверно превышали контрольные значения в 1,14 и 1,64 раза соответственно (табл. 1). В соответствии с рекомендациями S. Fajans [23] умеренная гиперинсулинемия определялась нами, если уровень гормона у женщин с АГ был выше значения медианы уровня гормона в группе здоровых женщин плюс 1–2 стандартных отклонения. В настоящем исследовании эти показатели составили 13,67–20,83 мкЕд/мл, т.е. определенное медианой значение базальной инсулинемии у женщин с АГ являлось пограничным. Однако у пациенток с АГ был обнаружен высокий индекс НОМА-R (в 1,79 раза выше, чем у здоровых женщин).

Метаболизм глюкозы и уровень ФСГ

У здоровых женщин с ФСГ < 30 мМЕ/мл уровень гликемии был выше, чем у женщин с ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл. У больных АГ при уровне ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл, в сравнении с женщинами без эстрогендефицита, уровни базального инсулина были выше в 1,71 раза, НОМА-R – в 2,04 раза. Различия в уровне гликемии у этих пациенток обнаружены не были (табл. 2). Сравнение характеристик здоровых

Таблица 1

Исходные инсулин-глюкозные параметры у здоровых женщин и пациенток с АГ

Показатели	Здоровые женщины, <i>n</i> = 80	Женщины с АГ, <i>n</i> = 126	<i>p</i>
Гликемия, ммоль/л	3,80 ± 0,89	4,35 ± 1,35	0,001
Инсулин, мкЕд/мл	6,52 (0,89; 9,22)	10,68 (3,02; 15,92)	0,001
НОМА-R, усл. ед.	1,14 (0,16; 1,84)	2,04 (0,40; 3,35)	0,001

Сравнительная характеристика инсулин-глюкозных параметров у здоровых женщин и больных АГ в зависимости от уровня ФСГ

Показатели	Здоровые женщины		p	Женщины с АГ		p
	ФСГ < 30 мМЕ/мл, n = 45	ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл, n = 35		ФСГ < 30 мМЕ/мл, n = 57	ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл, n = 69	
Гликемия, ммоль/л	3,92 ± 0,93	3,53 ± 0,59	0,026	4,01 ± 1,13	4,30 ± 2,16*	0,117
Инсулин, мкЕд/мл	6,24 (0,68; 8,47)	6,87 (0,78; 9,25)	0,157	7,32 (0,88; 12,90)	12,54 (2,06; 17,28)*	0,003
НОМА-R, усл. ед.	0,98 (0,12; 1,53)	1,36 (0,28; 1,96)	0,021	1,16 (0,16; 2,81)	2,37 (0,37; 3,76)*	0,001

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем у женщин контрольной группы с аналогичным уровнем ФСГ.

женщин и пациенток с АГ, сопоставимых по уровню ФСГ, выявило у пациенток с АГ и климактерическим повышением ФСГ более высокие уровни инсулинемии и индекса НОМА-R (соответственно в 1,85 и 1,74 раза). Обращают на себя внимание уровни базальной гликемии, которые, оставаясь в пределах нормативных значений, превышали аналогичные показатели у нормотензивных женщин с ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл в 1,21 раза. В то же время существенных различий между больными АГ и здоровыми женщинами с ФСГ < 30 мМЕ/мл обнаружено не было.

Метаболизм глюкозы и возраст

Значения инсулин-глюкозных параметров у здоровых женщин не зависели от возраста (табл. 3). Напротив, у женщин с АГ среднего возраста были отмечены более высокие значения инсулина и НОМА-R по сравнению с пациентками в возрасте 35–45 лет. Кроме того, значения исследованных параметров у больных АГ молодого и среднего возраста были выше, чем у женщин контрольной группы (инсулина – в 1,29 и 1,99 раза, НОМА-R – в 1,51 и 1,91 раза соответственно). Указанные различия демонстрируют формирование гиперинсулинемии у женщин с АГ, наиболее выраженной у женщин среднего возраста (46–60 лет). Статистически значимых различий уровня гликемии между здоровыми женщинами и страда-

ющими АГ в соответствующих возрастных подгруппах не выявлено.

Метаболизм глюкозы: влияние возраста и эстрогеновой недостаточности

Для дальнейшей детализации сравнительного анализа инсулин-глюкозных характеристик у здоровых женщин и больных АГ мы разделили их в пределах возрастных подгрупп по уровню ФСГ (табл. 4). Показано, что у здоровых женщин в возрасте 35–45 лет при повышении уровня ФСГ выявляются достоверно большие уровни базальной гликемии и индекса инсулинорезистентности, чем у женщин с нормальным уровнем ФСГ. Аналогичная закономерность выявлена и в аналогичной возрастной группе женщин с АГ, причем статистически значимые различия были обнаружены и при сравнении уровня базальной инсулинемии и величины индекса НОМА-R.

При обследовании женщин с АГ среднего возраста, находящихся в пери- и постменопаузе, по сравнению с их ровесницами с сохраненной эстрогенпродуцирующей функцией яичников выявлены более высокие уровни инсулина крови (выше в 2,1 раза), а также индекса НОМА-R (выше в 2,5 раза). Сравнение с сопоставимой по возрасту и уровню ФСГ группой контроля выявило высокодостоверные различия по всем исследуемым параметрам: гликемии – в 1,2 раза, инсулинемии – 1,89, индекса НОМА-R – в 1,87 раза (см. табл. 4).

Таблица 3

Сравнение инсулин-глюкозных показателей у здоровых женщин и больных АГ разного возраста

Показатели	Здоровые женщины		p	Женщины с АГ		p
	35–45 лет, n = 45	46–60 лет, n = 35		35–45 лет, n = 59	46–60 лет, n = 67	
Гликемия, ммоль/л	3,84 ± 0,87	3,72 ± 1,36	0,694	4,34 ± 2,69	4,35 ± 1,31	0,978
Инсулин, мкЕд/мл	6,61 (0,98; 9,45)	6,45 (0,78; 8,82)	0,167	8,53 (2,15; 13,67) *	12,87 (3,46; 17,25)*	0,003
НОМА-R, усл. ед.	1,20 (0,26; 2,05)	1,10 (0,12; 1,80)	0,237	1,81 (0,31; 2,85) *	2,10 (0,85; 3,90) *	0,021

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем у женщин контрольной группы аналогичного возраста.

**Инсулин-глюкозные параметры у здоровых женщин и больных АГ
в зависимости от возраста и уровней ФСГ (мМЕ/мл)**

Контрольная группа						
Показатели	35–45 лет		<i>p</i>	46–60 лет		<i>p</i>
	ФСГ < 30, <i>n</i> = 29	ФСГ ≥ 30, <i>n</i> = 16		ФСГ < 30, <i>n</i> = 16	ФСГ ≥ 30, <i>n</i> = 19	
Гликемия, ммоль/л	3,40 ± 0,54	3,94 ± 0,80	0,013	3,64 ± 1,00	3,82 ± 1,96	0,714
Инсулин, мкЕд/мл	6,48 (0,75; 8,24)	6,82 (1,19; 9,90)	0,235	6,02 (0,53; 8,80)	6,94 (0,98; 9,36)	0,180
НОМА-R, усл. ед.	0,89 (0,10; 1,56)	1,27 (0,15; 1,53)	0,087	1,04 (0,18; 1,90)	1,41 ± 0,28	0,127
Больные АГ						
Показатели	35–45 лет		<i>p</i>	46–60 лет		<i>p</i>
	ФСГ < 30, <i>n</i> = 35	ФСГ ≥ 30, <i>n</i> = 16		ФСГ < 30, <i>n</i> = 16	ФСГ ≥ 30, <i>n</i> = 45	
Гликемия, ммоль/л	3,94 ± 0,65	4,90 ± 1,76 *	0,006	4,10 ± 1,50	4,60 ± 1,74*	0,311
Инсулин, мкЕд/мл	8,58 (0,55; 12,92)	10,83 (2,12; 16,30)*	0,048	6,40 (0,32; 12,05)	13,10 (2,43; 17,40)*	0,008
НОМА-R, усл. ед.	1,26 (0,14; 2,85)	2,02 (0,28; 3,67)*	0,044	1,07 (0,12; 3,02)	2,63 (0,49; 3,90)*	0,032

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе, сопоставимой по возрасту и уровню ФСГ.

Данные корреляционного анализа подтверждают выявленные при сравнительном анализе закономерности. У больных АГ в возрасте 35–45 лет уровень гликемии коррелировал с уровнем ФСГ ($r = 0,341$; $p = 0,008$), продолжительностью менопаузы ($r = 0,312$; $p = 0,023$) и возрастом ($r = 0,354$; $p = 0,006$). Аналогичная корреляция была продемонстрирована и для значений индекса НОМА-R ($r = 0,321$; $p = 0,010$). При выделении подгруппы с эстрогендефицитом (ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл) отмечена сильная корреляционная связь уровня ФСГ с гликемией ($r = 0,620$; $p = 0,005$), а также корреляционная связь средней силы с индексом инсулинорезистентности НОМА-R ($r = 0,570$; $p = 0,011$). У женщин среднего возраста при недостаточности эстрогенпродуцирующей функции яичников спектр и характер корреляционных связей сохранялись. Вместе с тем возрастала роль базальной гликемии, значения которой коррелировали с уровнем ФСГ ($r = 0,670$; $p = 0,006$) и длительностью постменопаузы ($r = 0,870$; $p = 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФСГ – гормон, синтезируемый базофильными клетками передней доли гипофиза под контролем гонадолиберина, половых гормонов и ингибина; у женщин стимулирует образование фолликулов. Достижение критического уровня ФСГ в середине цикла приводит к овуляции. Сниженная или нормальная концентрация ФСГ имеет место при недостаточной функции гипофиза или гипоталамуса,

в то время как повышение его уровня обычно является индикатором необратимой недостаточности функции яичников [17]. Эстрогенпродуцирующая функция яичников зависит от возраста, но возрастной диапазон наступления естественной менопаузы велик. Кроме того, в клинической практике необходимо учитывать возможную преждевременную (естественную или хирургическую) менопаузу. В исследованиях последних лет обнаружено развитие инсулинорезистентности при снижении уровня половых гормонов как у женщин, так и у мужчин с АГ [6, 7, 21, 22]. С другой стороны, сведений о состоянии углеводного обмена у здоровых женщин в период гормональной менопаузальной перестройки в российской и зарубежной печати ранее опубликовано не было.

Согласно полученным нами данным уже у молодых здоровых женщин с ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл в сравнении с их ровесницами без эстрогендефицита отмечаются более высокие уровни базальной гликемии и индекса инсулинорезистентности НОМА-R. Это указывает на самостоятельное значение менопаузы в становлении и прогрессировании инсулин-глюкозного дисбаланса, который, вероятно, реализуется в формирование АГ, а в дальнейшем и в другие кардио-васкулярные заболевания. У женщин с АГ как молодого, так и среднего возраста с ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл в сравнении с сопоставимой группой контроля были отмечены более высокие значения всех изученных параметров инсулин-глюкозного гомеостаза, что указывает на ведущую

роль инсулинорезистентности как патофизиологической основы метаболического менопаузального синдрома. В комплексе это свидетельствует о возможности развития метаболических нарушений на фоне эстрогендефицита уже у молодых женщин, причем независимо от наличия или отсутствия АГ. В этой связи очевидно, что клиническая ориентация на гипергликемию как маркер нарушений инсулин-глюкозной оси является запоздалой. Сопоставляются с этими результатами и данные корреляционного анализа, где при выделении женщин с АГ и ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл в обеих возрастных подгруппах возрастает сила корреляционных связей ФСГ с гликемией и индексом НОМА-R.

Наибольшая степень инсулинорезистентности зарегистрирована нами у пациенток в возрасте 46–60 лет, находящихся в состоянии эстрогендефицита. Однако даже у этой категории женщин регистрируется тесная корреляционная связь гликемии с длительностью постменопаузы, а не с ФСГ, подтверждая полученные ранее нами данные о первичности инсулинорезистентности и необходимости ее длительного существования для формирования гипергликемического синдрома, являющегося своеобразным «финальным аккордом» в ряду метаболических нарушений.

В связи с методической сложностью и инвазивностью эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста сохраняет свою актуальность проблема поиска воспроизводимого и доступного метода для ранней диагностики инсулинорезистентности у женщин [2, 20, 23]. Согласно нашим данным наиболее информативный показатель, свидетельствующий о нарушении инсулин-глюкозного гомеостаза – индекс НОМА-R. Этот параметр позволяет выявить наличие инсулинорезистентности у женщин независимо от их возраста и состояния эстрогенпродуцирующей функции яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсулинорезистентность является краеугольным камнем в формировании АГ у женщин с наступлением менопаузы, приобретая наибольшую выраженность в подгруппах пациенток в возрасте 46–60 лет и при ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл. У таких больных высока вероятность развития более тяжелых нарушений углеводного обмена. Однако даже у здоровых молодых нормотензивных женщин с ранней (преждевременной) менопаузой выявляется значимое, в сравнении с их ровесницами без эстрогендефицита, увеличение гликемии и индекса НОМА-R. Это указывает на высокий риск разви-

тия в дальнейшем сердечно-сосудистых заболеваний и потенциально высокую вероятность развития СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G., et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005.
2. Омельяненко М.Г. Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста. М., 2008; 112.
3. Гуревич М.А., Архипова Л.В. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин. *Болезни сердца и сосудов* 2009; 1: 32–5.
4. Jonsdottir L.S., Sigfusson N., Gudnason V., et al. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 67–76.
5. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Levy D. Cardiovascular disease in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 466–72.
6. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.
7. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G., et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005.
8. Naftolin F., Schneider H.P., Sturdee D.W., et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333–7.
9. Collins P., Rosano G., Casey C., et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028–34.
10. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780–9.
11. Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58(Suppl.139): 13–9.
12. Кириченко Ф.Ф., Новичкова Ю.Н., Никулина Ж.С. и др. Влияние терапии ливиадом на сердечно-сосудистую систему и липидный спектр крови в постменопаузе. *Русский медицинский журнал* 2001; 9(9): 377–81.
13. Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии: учет метаболических нарушений. *Русский медицинский журнал* 2001; 9(2): 62–6.

14. Campbell J.W. Type 2 diabetes mellitus: the silent killer. *Pract Diabet Intern* 2001; 18: 187–91.
15. Kanaya A.M., Grady D., Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1737–45.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 4) 2008; 7(6).
17. Vitiello D., Naftolin F., Taylor H.S. Menopause: developing a rational treatment plan. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(12): 682–91.
18. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. Киев: Здоров'я, 1993; 840.
19. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В.Шестаковой. М., 2009; 103.
20. Borona E., Targher G., Alberiche M., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57–63.
21. Bjorntorp P. Metabolic difference between visceral fat and subcutaneous abdominal fat. *Diabetes Metab* 2000; 26(Suppl. 3): 10–2.
22. Bjorntorp P., Rosmond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl. 1): 49–57.
23. Fajans S.S. Heterogeneity within type II and MODY diabetes. *Exp Med Biol* 1985; 189: 65–87.

Ассоциация сывороточной уровня стероидов и гормонов гипофиза с маркерами инсулинорезистентности, воспаления и функции почек у мужчин и женщин старше 70 лет: результаты 8-летнего проспективного близнецового исследования

Физиологические значения уровня стероидов и гормонов гипофиза в крови у пожилых мужчин и женщин в литературе описаны скупо. Цель исследования: определить нормальные значения уровня стероидов и гормонов гипофиза в крови у лиц старше 70 лет с анализом различий, связанных с полом, а также связи уровня гормонов с признаками метаболического синдрома, воспаления и функции почек. Методы: изучалась популяционная выборка близнецовых пар, сформированная с использованием данных шведского регистра близнецов. Исходно, в 1996 г., и в последующем через 8 лет, были определены сывороточные значения прогестерона, кортизола, тестостерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, креатинина, С-реактивного белка (СРБ) и мочевины. Сывороточный уровень инсулина и цистатина определены только в 2004 г. Результаты: выборка в 1996 г. включала 219 мужчин и 183 женщины в возрасте от 71 до 80 лет (средний возраст $74,5 \pm 2,5$ года), в 2004 г. – 127 мужчин и 135 женщин. Исходно, уровень прогестерона положительно коррелировал с уровнем эстрадиола (только у мужчин: $r = 0,226, p < 0,01$), тестостерона (мужчины: $r = 0,178, p < 0,01$; женщины: $r = 0,315, p < 0,001$), кортизола (мужчины: $r = 0,314, p < 0,001$; женщины: $r = 0,296, p < 0,001$) и пролактина (мужчины: $r = 0,275, p < 0,001$; женщины: $r = 0,172, p < 0,05$). Как у мужчин, так и у женщин обнаружена сильная корреляция между уровнем тестостерона и эстрадиола (мужчины: $r = 0,753, p < 0,001$; женщины: $r = 0,526, p < 0,001$), а у женщин (только на завершающем этапе исследования) между уровнем тестостерона и кортизола ($r = 0,340, p < 0,01$). Отмечена положительная корреляция значений уровня прогестерона в близнецовых парах (в 1996 г.: $r = 0,16, p < 0,05$; в 2004 г.: $r = 0,45, p < 0,001$). Уровень прогестерона и других стероидных гормонов коррелировал с уровнем инсулина и величиной окружности талии, уровень прогестерона – с уровнем СРБ (мужчины: $r = 0,267, p < 0,001$; женщины: $r = 0,150, p < 0,05$) и креатинина (мужчины: $r = 0,424, p < 0,001$; женщины: $r = 0,212, p < 0,01$). Уровни эстрадиола и пролактина также ассоциировали с признаками инсулинорезистентности, воспаления и функции почек. У умерших в период проведения исследования уровень прогестерона ($2,0 \pm 0,7$ у мужчин и $1,7 \pm 0,8$ нмоль/л – у женщин) и пролактина (6 ± 5 у мужчин и 8 ± 10 мкг/л – у женщин), был выше, чем у завершивших его (прогестерон: $1,8 \pm 0,5$ у мужчин и $1,4 \pm 0,6$ нмоль/л – у женщин, $p < 0,01$; пролактин: 4 ± 3 у мужчин и 5 ± 2 мкг/л – у женщин, $p < 0,001$). Заключение: проведенное исследование выявило различия в уровне стероидов и гормонов гипофиза в крови у мужчин и женщин старше 70 лет. У лиц этого возраста концентрация прогестерона, как и других стероидных гормонов, ассоциирует с признаками инсулинорезистентности, воспаления и функции почек. Высокий уровень прогестерона и пролактина у лиц старшей возрастной группы указывает на высокий риск смерти.

Источник: Brismar K, Nilsson SE. Interrelations and associations of serum levels of steroids and pituitary hormones with markers of insulin resistance, inflammatory activity, and renal function in men and women aged >70 years in an 8-year longitudinal study of opposite-sex twins. Gend Med. 2009;6 Suppl 1:123–36.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА, ОБСЛЕДОВАННЫХ В ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ

Основной причиной смертности и инвалидизации женщин являются сердечно-сосудистые заболевания. В этой связи остается актуальным изучение вопросов организации скрининга с целью ранней верификации женщин с высоким кардиоваскулярным риском. **Цель исследования:** изучить профиль кардиоваскулярного риска и поведенческих факторов нездорового образа жизни у женщин разных возрастных групп на базе функционирующего Центра здоровья. **Методы:** скрининг проводился по стандартной методике согласно таблице оснащения Центра здоровья. Анализировались результаты тестирования психофизиологического и соматического здоровья, экспресс-оценки функционального состояния сердца по ЭКГ-сигналам от конечностей, экспресс-анализа уровня холестерина и глюкозы капиллярной крови, ангиологического скрининга. **Результаты:** обследованы 1678 женщин (средний возраст $49,5 \pm 16,6$ лет). Большинство женщин было среднего (36,0%) и пожилого возраста (25,7%), имели высшее образование (47,2%), работали (62%). Факторы риска развития ССЗ выявлены у 35% женщин, чаще – у женщин молодого возраста (у 54,9%). Показана положительная корреляция числа известных факторов риска ССЗ с возрастом ($r = 0,53$; $p < 0,001$). **Заключение:** управление поведенческими факторами нездорового образа жизни и устранение коррегируемых факторов риска ССЗ в молодом возрасте позволят снизить риск развития ССЗ в старшем возрасте и улучшить жизненный прогноз женщин.

Ключевые слова: женщины, Центр здоровья, здоровый образ жизни, первичная профилактика.

Main cause of women's mortality and disability is development of cardiovascular diseases. The topicality of screening for early verification of women with high cardiovascular risk still remains. Objective: to evaluate the profile of cardiovascular risk and behavioral factors of unhealthy lifestyle in women of different age groups within Health Center sources. Methods: screening was performed according to the list of sources of Health Center. The results of physical and psychological tests, express-analysis of functional state of heart via ECG, express-analysis of cholesterol and glucose blood levels, angiologic screening were estimated. Results: 1,678 women 49.5 ± 16.6 years old were examined. Most of patients of middle (36.0%) and old (25.7) age had higher education (47.2%) and work (62%). Cardiovascular risk factors were revealed in 35% of women, mostly in younger patients (54.9%). There is direct relation between the number of known cardiovascular risk factors and age ($r = 0.53$; $p < 0.001$). Conclusion: management of behavioral factors of unhealthy lifestyle and removal of cardiovascular risk factors which are able to be corrected will result in decrease of cardiovascular risk in senile age and improvement of life prognosis of women.

Key words: women, Health Center, healthy lifestyle, initial prophylaxis.

М.В.Авдеева

Санкт-Петербургская
государственная
педиатрическая
медицинская академия



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Авдеева

Марина Владимировна,
к.м.н., ассистент
кафедры семейной
медицины СПбГПМА,
заведующая Центром
здоровья Городской
поликлиники № 109
Адрес: 192283 г. Санкт-
Петербург, улица Олеко
Дундича, д. 8, корпус 2;
тел.: (812) 778-88-54,
e-mail: Lensk69@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной причиной смерти женщин [1]. Отчасти это обусловлено меньшим диаметром коронарных артерий, большей толщиной их стенок и более широкими в диаметре кардиомиоцитами у женщин, чем у мужчин. По некоторым данным, именно эти факторы предрасполагают к развитию и неблагоприятному течению ИБС у женщин [2]. Кроме того, для женщин, по сравнению с мужчинами, характерны более высокая жесткость аорты, а также высокий риск микрососудистого поражения коронарных артерий по причине эндотелиальной дисфункции [3].

С возрастом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин заметно возрастает. Этому способствуют гормональные изменения, связанные с менопаузой, и нездоровый образ жизни. Наступление менопаузы ассоциируется с ростом заболеваемости ИБС, которая на 20% превышает таковую в популяции мужчин сопоставимого возраста [4]. Генез стенокардии у женщин имеет свои особенности и во многом определяется воспалительными и сосудистыми факторами, обусловленными эндотелиальной дисфункцией и жесткостью стенки коронарных артерий [5]. Повышение жесткости сосудов встречается у половины женщин перименопаузального периода с артериальной гипертензией (АГ) и ассоциируется со значениями среднего артериального давления (АД) и нарушениями липидного обмена [6]. В возрасте до 60 лет скорость распространения пульсовой

волны у женщин достоверно ниже, чем у мужчин, однако к 60 годам показатели выравниваются [7].

Рост заболеваемости ИБС у женщин в менопаузе, по сравнению с мужчинами аналогичного возраста, обусловлен более высокой распространенностью АГ, сахарного диабета, избыточного веса и гиподинамии. Существуют доказательства того, что у женщин с факторами риска развиваются более тяжелые формы ССЗ, чем у мужчин. Наиболее неблагоприятный прогноз в плане развития кардиоваскулярных событий отмечается при комбинации нескольких факторов риска. Так, сочетание высоких значений индекса массы тела (ИМТ), уровня глюкозы сыворотки крови и гликозилированного гемоглобина ассоциируется с ухудшением систолической функции сердца и более ранним развитием сердечной недостаточности у женщин [8]. Общепринято считать, что возраст является управляемым фактором риска, который по силе предсказания клинических событий превосходит все другие известные корректируемые факторы риска — дислипидемию, высокое АД и курение. Однако появились доказательства того, что возраст — это управляемый фактор риска ССЗ, включающий ряд аспектов, которые могут быть модифицированы посредством раннего вмешательства в развитие заболевания [9].

В настоящее время все наиболее простые и доступные методы стратификации риска развития ССЗ используются в работе вновь созданных структур здравоохранения — Центров здоровья, предназначенных для профилактики социально значимых неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни у населения Российской Федерации.

Целью настоящего исследования явилось изучение профиля кардиоваскулярного риска и поведенческих факторов нездорового образа жизни у женщин разного возраста, обследованных в Центре здоровья.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено в Центре здоровья Городской поликлинике № 109 (Санкт-Петербург).

Участники исследования

В исследование включали лиц женского пола в возрасте старше 18 лет, которые после информирования о направленности деятельности Центра здоровья подтвердили свое добровольное участие в скрининговом обследовании, направленном на выявление факторов риска социально значимых неинфекционных заболеваний. Кроме того, жен-

щины подтверждали свое участие в программе обучения основам профилактики хронических неинфекционных заболеваний, направленной на сохранение и укрепление здоровья. В ходе обучения женщинам давали рекомендации по коррекции питания, двигательной активности, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха.

В исследование не включали лиц мужского пола, отказавшихся от скрининга.

Клиническое обследование

В комплексное обследование вошли:

- тестирование психофизиологического и соматического здоровья с помощью аппаратно-программного комплекса «Экспресс-здоровье», которое включало определение роста-весовых показателей с автоматическим расчетом ИМТ, калиперометрию, анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) с математическим моделированием процессов развития организма на основе сигнала ЭКГ, кистевую динамометрию, измерение скорости зрительно-моторной реакции, исследования уровня стресса на основе измерений простой и сложной моторно-зрительной реакции, простой и сложной реакции выбора, критической частоты мельканий, оценку индивидуальных особенностей: темперамента, уровня нейротизма, типа мышления, построение психологического профиля личности, выявление социотипа, его характеристик;

- экспресс-оценка функционального состояния сердца по ЭКГ-сигналам от конечностей на приборе «Кардиовизор-06с» (Россия);

- экспресс-анализ уровня общего холестерина и глюкозы крови натошак на приборе «CardioChek PA»;

- ангиологический скрининг с автоматическим расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) на доплер-анализаторе SmartDop 30EX.

Функциональное состояние сердца оценивали по ВСР и данным неинвазивной 3D-визуализации «портретов сердца». ВСР определяли путем балльной оценки (от 0 до 9) показателя активности регуляторных систем (ПАРС). Вычисление ПАРС осуществлялось автоматически по следующим критериям: ЧСС, среднему квадратичному отклонению (SD), суммарной мощности спектра (TP), индексу напряжения регуляторных систем (ИН), квадратному корню суммы разностей последовательных R-R интервалов (RMSSD), волнам высокой частоты (HF), индексу централизации (IC), волнам низкой частоты (LF), волнам очень низкой частоты (VLF) [10]. Оценка ВСР осуществлялась по результатам автоматического подсчета баллов по шкале ПАРС: нормальная ВСР при ПАРС 0–2 балла; нарушение ВСР — при ПАРС 3–9 баллов.

3D-визуализация «портретов сердца» с помощью прибора «Кардиовизор-06с» основана на регистрации низкоамплитудных хаотических осцилляций, отражающих электрофизиологическое состояние кардиомиоцитов. Прибор дает возможность верификации лиц с ишемией и гипоксией миокарда. Состояние гипоксии и ишемии миокарда определялось на основании автоматического заключения, которое создавалось прибором путем разграничения нормы и патологии на основе встроеного классификатора, в который входят контрольная группа здоровых лиц, а также группы со строго верифицированными клиническими патологиями, включающими эссенциальную АГ, различные формы ИБС, первичную и вторичную кардиомиопатию, пороки сердца и др. С помощью дисперсионного картирования ЭКГ оценивали показатель «ритм» — интегральный индекс нарушений ритма и отклонений от нормы показателей вариабельности ритма, а также показатель «миокард». Нормой для показателя «ритм» принято считать его отклонение $< 20\%$, для «миокард» — $\leq 14\%$ [11, 12].

К функциональным факторам риска относились отклонения, выявленные с помощью тестирования на приборе «Кардиовизор-06с»: нарушение ВСР по шкале ПАРС с суммой баллов от 3 до 9; гипоксия или ишемия миокарда; показатель «миокард» $> 14\%$, показатель «ритм» — $> 20\%$.

Факторами кардиоваскулярного риска считали гипергликемию натощак (уровень глюкозы капиллярной крови $\geq 5,6$ ммоль/л); гиперхолестеринемию (уровень общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л); ИМТ ≥ 25 кг/м²; АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.; отклонение ЛПИ от нормы ($< 0,9$ или $> 1,3$).

ЛПИ рассчитывалось на основании данных автоматического измерения систолического АД (САД) в проксимальном отделе плеча (слева/справа) и дистальном отделе голени (слева/справа) с помощью тонометра, после этого производилась процедура автоматического расчета величины ЛПИ по формуле: ЛПИ = САД на лодыжке/САД на плече. АД измерялось в положении сидя после 10-минутного отдыха на правой руке. Измерение АД осуществлялось три раза с интервалом в 1 минуту. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений.

Учитывались следующие поведенческие факторы риска: гиподинамия, курение, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем. Гиподинамия определялась как отсутствие регулярных физических нагрузок (малоподвижный образ жизни). Оценка рациональности питания осуществлялась на основании устного опроса, включающего отве-

ты на вопросы о регулярности приемов пищи (время и количество приемов пищи), калорийности суточного рациона, соотношении компонентов пищевого рациона. Злоупотребление алкоголем оценивалось с помощью теста на определение зависимости от алкоголя, разработанного ВОЗ, суммарное количество баллов > 10 расценивалось как злоупотребление алкоголем. Сведения о наличии хронического ССЗ (ИБС, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, эссенциальная АГ, сахарный диабет) устанавливались на основании устного опроса пациенток, а также из данных медицинской амбулаторной карты пациентки.

Статистический анализ

Анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Гипотезы о равенстве двух средних для параметрических данных проверялись с помощью *t*-критерия Стьюдента. Оценка гипотез о равенстве двух средних для непараметрических данных проводилась с помощью U теста Манна–Уитни, а корреляционный анализ осуществлялся по Пирсону с вычислением соответствующего коэффициента корреляции (*r*). При сравнении двух величин, выраженных в процентах, применялся критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

Всего в рамках исследования были обследованы 1678 женщин. Из них 876 (52,2%) женщин обратились в Центр здоровья самостоятельно, получив информацию о деятельности Центров здоровья из справочной службы поликлиники, единой многоканальной Федеральной телефонной линии, печатных и телевизионных средств массовой информации или интернет-ресурса. В ходе активного скрининга организованных трудовых коллективов в исследование были включены еще 802 (47,8%) женщины. Средний возраст женщин, включенных в исследование, составил $49,5 \pm 16,6$ лет. Распределение обследованных женщин по возрастным группам было следующим: женщины молодого возраста (18–29 лет) — 15,9% ($n = 266$); зрелого возраста (30–44 лет) — 18,2% ($n = 306$); среднего возраста (45–59 лет) — 36,0% ($n = 604$); пожилого возраста (60–74 лет) — 25,7% ($n = 431$); старческого возраста (75–89 лет) — 4,2% ($n = 71$). Женщины из группы долгожителей (90 лет и старше) в Центре здоровья не наблюдались.

Из данных, представленных в *таблице 1*, видно, что большинство женщин, обследованных в Центре здоровья, имели высшее образование и статус работающих. Примерно у половины обследованных женщин на момент обращения отмечались хронические ССЗ в анамнезе, ассоциированные с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе ИБС, эссенциальная АГ, сахарный диабет, мозговой инсульт или инфаркт миокарда. Вместе с тем практически у каждой третьей женщины путем скринингового обследования в Центре здоровья были выявлены различные факторы риска развития ССЗ, о которых они ранее не знали.

Распространенность факторов риска

Изучение состояния здоровья женщин в зависимости от возраста показало, что распространенность хронических ССЗ, ассоциированных с высо-

ким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, заметно увеличивается с возрастом (*табл. 2*). Так, у женщин молодого возраста по сравнению с группами зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста достоверно чаще выявляются только факторы риска развития ССЗ. В то время как хронические ССЗ, ассоциированные с риском инвалидизации и преждевременной смертности от таких заболеваний, как ИБС, эссенциальная АГ, сахарный диабет, мозговой инсульт и инфаркт миокарда, наиболее распространены среди женщин старческого возраста по сравнению с группами пожилого, среднего, зрелого и молодого возраста.

Результаты скринингового тестирования на аппаратно-программном комплексе показали, что увеличение возраста женщин ассоциируется с повышением уровня систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), ИМТ, а также уровня общего холестерина крови (*табл. 3*). Эти изменения сопровождаются отклонениями со стороны показателей ВСР по шкале ПАРС, характеризующей степень адаптационных резервов организма. Например, у женщин зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с женщинами молодого возраста зарегистрировано более высокое среднее значение баллов по шкале ПАРС. Кроме того, у женщин среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с женщинами молодого и зрелого возраста показатель «миокард» оказался выше, что является маркером формирования функциональной нестабильности миокарда. Результаты скринингового тестирования показали, что с возрастом у женщин повышается лабильность сердечного ритма, оцениваемая с помощью показателя «ритм», и отмечено, что в группе женщин среднего и пожилого возраста выше показатель «ритм», чем в группе женщин молодого и зрелого возраста. Отмечено, что наряду с этими изменени-

Таблица 1
Медико-социальная характеристика обследованных женщин

Показатель	Частота, абс. (%)
Образование	
Высшее	792 (47,2)
Неоконченное высшее	148 (8,8)
Среднее	726 (43,3)
Начальное	12 (0,7)
Социальный статус	
Учащиеся	154 (9,2)
Работающие	1040 (62,0)
Не работающие	484 (28,8)
Группы здоровья	
Имеется хроническое ССЗ	835 (49,8)
Имеется фактор риска ССЗ	588 (35,0)
Отсутствуют факторы риска и ССЗ	255 (15,2)

Таблица 2

Характеристика состояния здоровья женщин в зависимости от возраста

Возрастные группы	Группы здоровья, абс. (%)		
	ССЗ (-) / ФР (-)	ССЗ (-) / ФР (+)	ССЗ (+)
Молодой возраст (18–29 лет)	105 (39,5)	146 (54,9)	15 (5,6)
Зрелый возраст (30–44 лет)	96 (31,4)	129 (42,2)*	81 (26,5)*
Средний возраст (45–59 лет)	44 (7,3)	229 (37,9)**	331 (54,8)**
Пожилой возраст (60–74 лет)	10 (2,3)	78 (18,1)**	343 (79,6)**
Старческий возраст (75–89 лет)	0 (0)	6 (8,5)**	65 (91,6)**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе женщин молодого возраста. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – факторы риска, (-)/(+) – отсутствие/наличие ССЗ или ФР.

Результаты скринингового тестирования женщин на аппаратно-программном комплексе

Показатель	Возрастная группа				
	Молодой возраст (18–29 лет)	Зрелый возраст (30–44 лет)	Средний возраст (45–59 лет)	Пожилой возраст (60–74 лет)	Старческий возраст (75–89 лет)
Возраст, годы	21,6 ± 3,6	37,6 ± 4,4	52,9 ± 4,1	65,4 ± 4,3	79,6 ± 3,7
САД, мм рт. ст.	112,7 ± 12,3	118,3 ± 17,6**	129,9 ± 22,0**	140,8 ± 22,5**	144,7 ± 24,2**
ДАД, мм рт. ст.	73,7 ± 9,0	79,3 ± 12,6**	85,6 ± 11,9**	87,4 ± 11,9**	85,5 ± 10,4**
ЧСС, уд/мин	76,30 ± 11,3	76,0 ± 11,5**	73,8 ± 11,1*	73,9 ± 11,9	72,8 ± 10,2
ИМТ, кг/м ²	22,0 ± 3,8	25,3 ± 5,4**	28,7 ± 5,5**	29,5 ± 5,8**	28,2 ± 4,5**
Глюкоза, ммоль/л	5,26 ± 1,22	4,82 ± 0,81**	5,10 ± 1,54	5,32 ± 1,22	5,38 ± 1,46
Холестерин, ммоль/л	4,84 ± 1,36	4,91 ± 1,1	5,92 ± 4,22**	5,91 ± 1,47**	5,86 ± 1,35**
Показатель «миокард»	13,8 ± 4,5	14,1 ± 3,4	16,0 ± 5,6**	17,5 ± 8,5**	18,7 ± 10,0**
Показатель «ритм»	25,5 ± 18,4	25,2 ± 19,9	32,9 ± 18,9**	34,9 ± 19,1**	30,5 ± 19,4
ПАРС, баллы	2,3 ± 2,2	3,1 ± 2,4**	3,5 ± 2,3**	4,0 ± 2,3**	5,4 ± 2,4**
ЛПИ	1,19 ± 0,41	1,14 ± 0,45	1,09 ± 0,31	1,11 ± 0,26	0,65 ± 0,36
Количество факторов риска ССЗ	0,9 ± 0,9	1,2 ± 1,1**	2,2 ± 1,1**	2,6 ± 1,0**	2,7 ± 0,9**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе женщин молодого возраста.

ями с возрастом у женщин повышается ригидность сосудистой стенки, поскольку у женщин зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с женщинами молодого возраста отмечается статистически значимое снижение среднего значения ЛПИ.

Проведен комплексный анализ структуры факторов кардиоваскулярного риска у женщин в зависимости от возраста, результаты которого представлены в таблице 4. При этом учитывались не только известные факторы кардиоваскулярного риска, но и факторы риска, свидетельствующие о функциональной нестабильности кардиомиоцитов в виде гипоксии или ишемии миокарда, нарушения ВСР, повышения показателей «миокард» и «ритм». Из поведенческих факторов риска учитывалось наличие гиподинамии, курения, злоупотребления алкоголем и нерационального питания. Установлено, что у женщин зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с женщинами молодого возраста достоверно чаще присутствует такой традиционный фактор кардиоваскулярного риска, как ИМТ ≥ 25 кг/м². Помимо этого, в названных возрастных группах имеет место высокая распространенность АГ с уровнем АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. Среди женщин среднего, пожилого и старческого возрастов по сравнению с женщинами молодого и зрелого возраста чаще выявляется гиперхолестеринемия. Что касается та-

кого прогностически значимого фактора риска, как ЛПИ, то в группах женщин молодого и зрелого возраста не было выявлено случаев отклонения ЛПИ от нормы. Достоверно чаще отклонение ЛПИ от нормы в диапазоне $< 0,9$ регистрировалось у женщин старческого возраста по сравнению с женщинами среднего возраста. Значение ЛПИ в диапазоне $> 1,3$, являющееся одним из маркеров кальцинирования сосудов артериального типа, также наиболее часто наблюдается у женщин старческого возраста по сравнению с другими группами.

Изучение факторов риска, верифицируемых посредством функциональных методов исследований, показало, что у женщин среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с женщинами молодого и зрелого возраста достоверно чаще встречаются нарушение ВСР и показатель «миокард» $> 14\%$. Кроме того, отмечается увеличение числа женщин с показателем «ритм» $> 20\%$, а наибольшее процентное количество женщин с отклонением показателя «ритм» наблюдается в группе среднего и пожилого возраста. Такой фактор риска, как гипоксия миокарда, достоверно чаще регистрируется в группе женщин старческого возраста, в которой количество женщин с гипоксией почти достигает 40% случаев, в этой же группе женщин достоверно чаще имеет место ишемия миокарда, что объясняется наличием хронических ССЗ. Что

Таблица 4

Распространенность различных факторов риска у женщин в зависимости от возраста

Показатель	Возрастная группа				
	Молодой возраст (18–29 лет)	Зрелый возраст (30–44 лет)	Средний возраст (45–59 лет)	Пожилой возраст (60–74 лет)	Старческий возраст (75–89 лет)
Известные факторы риска					
ИМТ ($\geq 25\text{м}^2$)	41 (15,4)	130 (42,5)*	442 (73,2) **	336 (78,0)**	51 (71,8)**
Гипергликемия ($\geq 5,6$ ммоль/л)	79 (29,7)	43 (14,1)*	118 (19,5)*	119 (27,6)	24 (33,8)
Гиперхолестеринемия ($\geq 5,2$ ммоль/л)	87 (31,7)	91 (29,7)	372 (61,6)**	302 (70,1)**	47 (66,2)**
АД ($\geq 130/85$ мм рт. ст.)	31 (11,7)	82 (26,8)*	331 (54,8)**	310 (71,9)**	56 (78,9)**
ЛПИ ($< 0,9$)	0 (0)	0 (0)	107 (17,7) **	90 (20,9)**	34 (47,9)**
ЛПИ ($> 1,3$)	0 (0)	0 (0)	68 (11,3)**	72 (16,7) **	17 (23,9)**
Функциональные факторы риска					
Нарушение ВСР	120 (45,1)	166 (54,3)	366 (60,6)*	308(71,5)**	58 (81,7)**
Гипоксия миокарда	59 (22,2)	63 (20,6)	181 (30,0)	139 (32,3)	28 (39,4)*
Ишемия миокарда	0 (0)	4 (1,3)	68 (11,3) **	99 (23,0)**	19 (26,8)**
Показатель «миокард» $> 14\%$	109 (42,0)	145 (47,4)	357 (59,1)**	272 (63,1)**	57 (80,3)**
Показатель «ритм» $> 20\%$	149 (56,0)	172 (56,2)	416 (68,9)**	324 (75,2)**	47 (66,2)
Поведенческие факторы риска					
Гиподинамия	91 (34,2)	184 (60,1)**	357 (59,1)**	239 (55,5)**	43 (60,6)**
Курение	73 (27,4)	79 (25,8)	102 (16,9)*	29 (6,7)**	0 (0)
Нерациональное питание	141 (53,0)	167 (54,6)	304 (50,3)	214 (49,7)	35 (49,3)
Злоупотребление алкоголем	2 (0,8)	8 (2,6)	6 (0,8)	0 (0)	0 (0)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе женщин молодого возраста.

касается поведенческих факторов нездорового образа жизни, то наибольшее количество курящих женщин отмечается в группе молодого возраста, нерациональное питание свойственно женщинам всех возрастных групп, а наибольшее число женщин, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается среди женщин зрелого возраста. Менее всего подвержены гиподинамии женщины молодого возраста по сравнению с женщинами зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста.

Изучена распространенность комбинаций различных факторов риска ССЗ у женщин в зависимости от возраста (табл. 5). В частности, оценивалось сочетание таких известных факторов сердечно-сосудистого риска, как гипергликемия, гиперхолестеринемия, избыточный вес/ожирение и АД с уровнем АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. Установлено, что количество комбинаций известных факторов риска ССЗ коррелирует с возрастом ($r = 0,53$; $p < 0,05$) (рис. 1). При этом в группе женщин молодого и зре-

Таблица 5

Распространенность факторов риска у женщин в зависимости от возраста

Возрастные группы	Количество факторов риска, абс. (%)			
	1	2	3	4
Молодой возраст (18–29 лет)	98 (36,8)	51 (19,2)**	10 (3,8)**	2 (0,8)**
Зрелый возраст (30–44 лет)	113 (36,9)	61 (19,9)**	27 (8,8)**	9 (2,9)**
Средний возраст (45–59 лет)	120 (19,9)	200 (33,1)**	180 (29,8)*	60 (9,9)**
Пожилой возраст (60–74 лет)	44 (10,2)	120 (27,8)*	180 (41,8)**	74 (17,2)
Старческий возраст (75–89 лет)	5 (7,0)	27 (38,0)	24 (33,8)	15 (21,1)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе женщин молодого возраста.

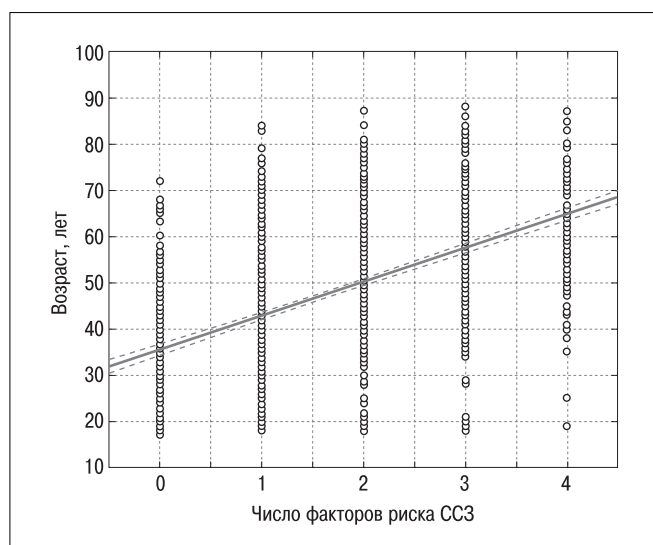


Рисунок 1. Корреляция числа известных факторов риска ССЗ с возрастом обследованных женщин

лого возраста наиболее распространенным является один фактор риска развития ССЗ, у женщин среднего возраста с одинаковой частотой встречается комбинация двух или трех факторов риска, среди женщин пожилого возраста наиболее часто имеет место комбинация трех факторов риска, а у женщин старческого возраста – сочетание двух или трех факторов риска одновременно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска во многом зависит от особенностей популяции, этнических факторов, характера образа жизни [13]. При этом распространенность факторов риска у населения России, в том числе и у женщин, изучена мало, а их особенности в зависимости от возраста, профессии и социального статуса почти не изучались [14]. Согласно современной концепции основными факторами сердечно-сосудистого риска считаются АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., дислипидемия, ИМТ ≥ 25 кг/м², гипергликемия, гиподинамия и курение [15]. Считается, что уровень АД 130–139 и 85–89 мм рт. ст. связан с более чем двукратным повышением относительного риска ССЗ по сравнению с риском при уровнях АД ниже 120 и 80 мм рт. ст. [16]. Именно поэтому уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. целесообразно использовать в качестве скринингового инструмента при проведении массовых обследований. Возрастной фактор также существенно влияет на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

В настоящее время все известные методики, позволяющие наиболее достоверно и информативно верифицировать риск развития кардиометабо-

лических заболеваний, широко используются в деятельности Центров здоровья, открытых в рамках реализации мероприятий по улучшению общественного здоровья граждан [17]. Только многоцелевой подход к верификации факторов сердечно-сосудистого риска может противодействовать росту распространенности ССЗ, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения и реализации высокого риска в тяжелые осложнения в виде инфарктов миокарда и мозговых инсультов.

Согласно нормативным документам создание Центров здоровья ориентировано в основном на I и II группы здоровья [17]. Вместе с тем данное исследование показало, что наиболее высокий интерес к мероприятиям по информированию о факторах риска развития хронических неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни проявляют женщины среднего и пожилого возраста, имеющие хронические заболевания (III, IV группы здоровья), ассоциированные с риском развития сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, результаты исследования наглядно свидетельствуют о том, что к скринингу, прежде всего, необходимо привлекать молодых женщин трудоспособного возраста. Низкая обращаемость женщин молодого и зрелого возраста за информацией о здоровом образе жизни, состоянии здоровья и факторах риска развития заболеваний, по всей видимости, связана с недостаточной мотивацией из-за отсутствия клинически значимых жалоб или наличия асимптомных форм заболеваний, которые на данное время пока не вызывают тревоги и желания обратиться в медицинские учреждения за помощью. Тем не менее в США большинство внезапных смертей в результате ИБС происходят у женщин, не предъявлявших до этого никаких жалоб [18]. Однако в последние годы в развитых странах мира благодаря активному скринингу и своевременному адекватному лечению процент фатальных сердечно-сосудистых событий постепенно сокращается [19, 20]. Именно поэтому раннее выявление факторов риска ССЗ и диагностика заболеваний на доклинической стадии приобретают все большее практическое значение. Согласно результатам настоящего исследования каждая третья женщина, обратившаяся в Центр здоровья, имеет факторы риска развития ССЗ, о которых ранее не была информирована, что является критерием эффективности и большой практической значимости скринингового обследования в Центре здоровья. При этом скрининг по выявлению факторов риска оказался наиболее эффективным у женщин молодого воз-

раста, так как позволил выявить наибольшее число женщин с корректируемыми факторами риска ССЗ. Высокая выявляемость корректируемых факторов риска развития ССЗ у женщин молодого возраста дает возможность осуществлять мероприятия первичной профилактики с целью предотвращения реализации потенциального риска в серьезные кардиоваскулярные заболевания. Вместе с тем у большинства женщин пожилого и старческого возраста уже имеются хронические ССЗ, требующие вторичной профилактики с целью предотвращения развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в виде инфарктов миокарда и мозговых инсультов.

В рамках проведенного исследования подтверждаются данные о том, что возраст ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ, в том числе и у женщин [9]. Так, в работе показано, что с возрастом у женщин увеличивается среднее количество факторов кардиоваскулярного риска, повышаются средний уровень САД и ДАД, показатель ИМТ, уровень общего холестерина капиллярной крови и снижается среднее значение ЛПИ. Помимо увеличения средних величин, ассоциированных с риском ССЗ, с возрастом наблюдается увеличение процентного количества женщин, имеющих различные факторы риска. Установлено, например, что у женщин среднего, пожилого и старческого возраста по сравнению с женщинами молодого и зрелого возраста выше распространенность таких известных факторов кардиоваскулярного риска, как ИМТ ≥ 25 кг/м², уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., гиперхолестеринемия. Кроме этого, отмечаются увеличение ригидности артериальных сосудов, а также появление признаков их кальциноза, подтверждением чему служит увеличение процентного количества женщин с ЛПИ $< 0,9$ и с ЛПИ $> 1,3$, наблюдаемое с возрастом.

Одной из общепризнанных проблем профилактики ССЗ является задача повышения эффективности скрининговых методов оценки состояния сердца. В таблицу оснащения Центров здоровья включена методика, позволяющая определять ВСР [17]. Прогностическая значимость этой методики заключается в возможности верификации лиц с нарушением вегетативного баланса, что согласно исследованиям может приводить к увеличению потребности миокарда в кислороде, коронарному спазму и активации тромбообразования [10]. В ходе исследования отмечено, что с возрастом у женщин ухудшается функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и снижаются адаптационные резервы вегетативной нервной систе-

мы. Об этом свидетельствует процентный рост числа женщин с вегетативной дисфункцией, функциональной нестабильностью миокарда, повышенной лабильностью сердечного ритма, гипоксией и ишемией миокарда, что сопряжено с развитием хронических ССЗ.

С учетом высокой распространенности никотиновой зависимости у российских женщин актуальными остаются вопросы предупреждения и снижения распространенности табакокурения [21]. Наибольшее количество курящих женщин отмечено в группе молодого возраста, но даже в группах женщин пожилого и старческого возраста имеются женщины с никотиновой зависимостью, что делает вопрос борьбы с курением актуальным вне зависимости от возраста.

Эксперты ВОЗ отмечают, что особенностями российской популяции являются несбалансированное питание, гиподинамия, а также проблема чрезмерного употребления алкоголя [21]. Данное исследование показало, что нерациональное питание свойственно женщинам всех возрастных групп, а наибольшее число женщин, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается среди женщин зрелого возраста. Менее всего подвержены гиподинамии женщины молодого возраста по сравнению с женщинами зрелого, среднего, пожилого и старческого возраста.

Известно, что суммарный риск развития сердечно-сосудистых событий в значительной степени определяется количеством имеющихся факторов риска. Установлено, что количество комбинаций таких традиционных факторов риска ССЗ, как гипергликемия, гиперхолестеринемия, избыточный вес/ожирение, АГ, коррелирует с возрастом. Наименее низкий суммарный риск развития сердечно-сосудистых событий отмечается в группе женщин молодого и зрелого возраста, так как в этих группах преимущественно встречается только один фактор риска. Более высокий суммарный риск развития сердечно-сосудистых событий наблюдается у женщин среднего, пожилого и старческого возраста, у которых достаточно часто встречается комбинация двух или трех факторов риска одновременно. Для оптимизации определения суммарного риска развития сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет и повышения мотивации обследованных к ведению здорового образа жизни целесообразно дополнить таблицу оснащения Центров здоровья автоматическим калькулятором риска по шкале SCORE, так как в настоящее время эта позиция в составе программного комплекса отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посредством скрининга в 15% случаев удается выделить группу женщин без факторов риска и ССЗ, которых целесообразно обучить основам ведения здорового образа жизни с целью сохранения и укрепления своего здоровья. С помощью скрининга удается выявить 35% женщин с факторами риска развития ССЗ, которые ранее не знали об их наличии и нуждаются в первичной профилактике путем коррекции факторов риска и модификации образа жизни с целью предотвращения реализации потенциального риска в кардиоваскулярные заболевания. Около 50% женщин, обратившихся в Центр здоровья, страдают хроническими ССЗ, часть из них, помимо ССЗ, имеет несколько факторов риска. Это существенно ухудшает жизненный прогноз и требует осуществления мероприятий вторичной профилактики путем коррекции факторов риска, модификации образа жизни и оптимизации терапии имеющихся хронических ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bittner V. Angina pectoris. Reversal of the gender gap. *Circulation* 2008; 117: 1505–7.
2. Campbell D.J., Somaratne J.B., Jenkins A.J., et al. Differences in myocardial structure and coronary microvasculature between men and women with coronary artery disease. *Hypertension* 2011; 57: 186–92.
3. Pepine C.J., Kerensky R.A., Lambert C.R., et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 30–5.
4. Hemingway H., Langenberg C., Damant J., et al. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008; 117: 1526–36.
5. Banks K., Puttagunta D., Murphy S., et al. Clinical characteristics, vascular function, and inflammation in women with angina in the absence of coronary atherosclerosis. *The Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4: 65–73.
6. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Пиляева Н.Г., Сапунова Д.А. Состояние сосудов у женщин перименопаузального периода. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 19 апреля 2007 г., Москва; 15–30.
7. Tomiyama H., Yamashina A., Arai T., et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement – a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166 (2): 303–9.
8. Хурс Е.М., Дмитриев А.Н., Поддубная А.В., Футерман Е.М. Вклад отдельных составляющих метаболического синдрома в процесс ремоделирования сердца у женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 8: 17–22.
9. Sniderman A.D., Furberg C.D. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *The Lancet* 2008; 371 (9623): 1547–9.
10. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново, 2002; 288.
11. Иванов Г.Г., Сулла А.С. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в клинической практике. М., 2008; 25.
12. Грачев С.В., Иванов Г.Г., Сыркин А.Л. Новые методы электрокардиографии. М.: Техносфера, 2007; 552.
13. Meigs J.V. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002; 8: 283–92 (11 suppl).
14. Ротарь О.П., Киталаева К.А., Авдеева М.В. и др. Компоненты метаболического синдрома у женщин, занимающихся преимущественно умственным трудом. *Проблемы женского здоровья* 2009; (2): 17–21.
15. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение)* 2007; 6(6).
16. Kaplan N.M. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *CJASN* 2009; 4(8): 1381–3.
17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «О мерах, направленных на формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака» от 19.08.2009 г. № 597н.
18. Rosamond W., et al. American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2007; 115: 69–171.
19. Tunstall-Pedoe H., Vanuzzo D., Hobbs M., et al. The WHO MONICA Project. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 688–700.
20. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., et al.; American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2009 Update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2009; 119 (3): 480–6.
21. Marquez P.V. Dying Too Young. Addressing premature mortality and ill health due to non-communicable diseases and injuries in the Russian Federation (Summary) 2005. The World Bank 1818 H Street. NW Washington DC 20433 (USA) 2005; 148.

ОЦЕНКА ЙОДОБЕСПЕЧЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В 1999 И 2010 ГОДАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Формирование и развитие плода, а в дальнейшем и интеллектуальное развитие ребенка во многом определяются уровнем гормонов щитовидной железы, адекватная продукция которых зависит от количества йода, поступающего в организм. Согласно имеющимся данным 75% жителей России испытывают дефицит йода различной степени выраженности. **Цель исследования:** провести сравнительный анализ йодобеспечения Санкт-Петербурга в 1999 и 2010 гг. **Методы:** в исследование включали детей в возрасте от 6 до 12 лет, постоянно проживающих в Санкт-Петербурге. Уровень йодурии определяли в образцах дневной порции мочи с использованием реакции Sandell-Kolthoff. Все дети были осмотрены эндокринологом, произведена пальпация щитовидной железы для выявления ее увеличения и наличия узлов. **Результаты:** у детей, обследованных в 1999 г. ($n = 400$), медиана йодурии составила 105 мкг/л, у половины (49%) обнаружен легкий йододефицит (йодурия < 100 мкг/л). В 2010 г. медиана йодурии у детей ($n = 304$) составила 148 мкг/л, легкий йододефицит определен у 15,8%. При пальпаторном обследовании увеличение щитовидной железы выявлено у 3,0 и 1,6% школьников, обследованных, соответственно, в 1999 и 2010 гг. **Заключение:** за период с 1999 по 2010 г. в Санкт-Петербурге отмечено почти трехкратное снижение числа детей, имеющих легкий йододефицит, и двукратное — имеющих диффузное увеличение щитовидной железы. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности проводимых мероприятий по устранению йододефицита.

Ключевые слова: дети, дефицит йода, йодурия, щитовидная железа.

*Formation and development of fetus and, in future, intellectual development of child is conditioned by the level of thyroid hormones. Their proper production depends on the volume of iodine in organism. According to the present data, 75% of Russian population experience iodine deficiency of different grade of severity. **Objective:** to perform comparative analysis of provision with iodine in children living in St.-Petersburg in 1999 and 2010 years. **Methods:** the study included children (6–12 years old) permanently living in St.-Petersburg. The level of ioduria was measured in samples of day portion of urine by Sandell-Kolthoff reaction. All children were examined by endocrinologist; palpation of thyroid gland for the revelation of its growth or presence of nodules was performed. **Results:** in 1999, 400 children were examined. Median of ioduria was 105 $\mu\text{g/l}$, in 49% of them slight deficiency of iodine (ioduria < 100 $\mu\text{g/l}$) was detected. In 2010, 304 children were included in the study. Median ioduria was 148 $\mu\text{g/l}$; slight deficiency was detected in 15.8% of patients. Palpation revealed growth of thyroid gland in 3.0% and 1.6% of schoolchildren in 1999 and 2010 years, correspondingly. **Conclusion:** there is almost triple decrease of the number of children with slight iodine deficiency and double decrease of those with growth of thyroid gland during the period 1999–2010 years. Obtained data show high efficiency of measures performed for the elimination of iodine deficiency.*

Key words: children, iodine deficiency, ioduria, thyroid gland.

С. В. Дора¹,
Е. И. Красильникова^{1,2},
А. Р. Волкова¹,
В. Д. Кравцова¹,
Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,

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



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Красильникова
Елена Ивановна,**
д.м.н., проф. кафедры
факультетской терапии
СПбГМУ, ведущий науч-
ный сотрудник Феде-
рального Центра сердца,
крови и эндокринологии
им. В. А. Алмазова
Адрес: 197022 Санкт-
Петербург, ул. Л. Толс-
того, д. 6/8;
тел.: (812) 234-34-24,
e-mail: krasilnikova@bk.ru

Одной из главнейших задач в жизни женщины является рождение здорового ребенка. Важную роль в формировании и развитии плода, а в дальнейшем и в интеллектуальном развитии ребенка играют гормоны щитовидной железы, адекватная продукция которых во многом зависит от количества йода, поступающего в организм [1]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что гормоны щитовидной железы принимают непосредственное участие в развитии сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, опорно-двигательной и нервной систем плода [1, 2].

Тяжелый йододефицит у матери и плода в первом триместре беременности является фактором высокого риска развития у ребенка кретинизма, который характеризуется выраженной умственной отсталостью, глухотой, параличами, нарушением речи и задержкой физического развития, характерны пороки развития внутренних органов [3–5]. Установлено, что даже субклинический гипотиреоз у матери, широко распространенный в йододефицитных регионах, может привести к снижению интеллектуальных способностей ребенка, легким формам умственной отсталости, снижению памяти, способности к обучению, восприятию музыки, а также приводить к существенным изменениям в поведении ребенка [6–8]. Кроме того, такие дети в большей степени подвержены инфекционным заболеваниям, так как недостаток йода оказывает существенное влияние на развитие и функционирование иммунной системы ребенка [9, 10]. Все это подчеркивает важность достаточного поступления йода в организм беременной женщины

[11–13]. Особую актуальность приобретает эта проблема, если учесть, что согласно данным ряда исследований около 75% женщин России испытывают в разной степени выраженный дефицит йода, а около 50 млн. женщин имеют йододефицитные заболевания [14–16].

В связи с особой важностью проблемы йодообеспечения Российская Федерация присоединилась к Конвенции о правах ребенка, принятой в 1990 г. [17]. В результате этого в России началась работа по улучшению питания детей, направленная на устранение дефицита йода. В 1999 г. в Женеве на заседании Всемирной Ассамблеи Здравоохранения была принята резолюция, призывающая мировое сообщество ликвидировать к 2005 г. йододефицитные заболевания во всем мире [18]. В целях реализации декларации ВОЗ Правительство Российской Федерации в 1999 г. приняло Постановление № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» [18]. В постановлении сформулированы основные направления работы по полной ликвидации йододефицита на территории России [19, 20]. Для массовой профилактики йододефицитных заболеваний рекомендовано повсеместное использование йодированной соли, а также существенное расширение ассортимента продуктов питания, обогащенных йодом, что полностью соответствует рекомендациям экспертов ВОЗ [21].

Впервые эпидемиологическое исследование, посвященное оценке йодообеспечения населения такого мегаполиса, как Санкт-Петербург, было проведено в 1999 г. сотрудниками кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова [22]. Учитывая проводимые в городе профилактические мероприятия, направленные на устранение йододефицита, представилось целесообразным провести повторную оценку йодообеспечения Санкт-Петербурга спустя 12 лет после принятия постановления Правительства Российской Федерации.

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа йодообеспечения Санкт-Петербурга в 1999 и 2010 гг.

МЕТОДЫ

Место проведения

В 1999 г. были обследованы дети из четырех школ Невского, Кировского и Приморского районов; в 2010 г. — дети из пяти школ Выборгского, Приморского, Невского, Адмиралтейского и Колпинского районов Санкт-Петербурга. Выбор школ был произведен методом случайных чисел из списка школ Санкт-Петербурга.

Участники исследования

До проведения обследования родителям детей в выбранных школах подробно объяснялись детали планируемого исследования, его безопасность для детей и важность определения йодурии для оценки йодообеспечения населения региона. Соответственно, в исследование включали всех детей, родители которых подписали информированное согласие на участие. Детей не включали в исследование, если на момент обследования у них диагностировалось острое или обострение хронического заболевания, либо дети принимали лекарственные препараты.

Проведение настоящего клинического исследования одобрено Этическим комитетом СПбГМУ.

Обследование

Для оценки йодообеспечения региона общепринятым методом является проведение обследования детской популяции. Это связано с тем, что у детей низка вероятность наличия сопутствующей патологии и приема медикаментов, а также предполагается, что питание детей более рационально в плане потребления продуктов, содержащих йод [11, 12, 15]. Для оценки показателя йодообеспечения у всех обследованных детей были собраны образцы дневной порции мочи в объеме 50 мл. В собранных образцах содержание йода определялось с помощью реакции Sandell–Kolthoff с последующим расчетом показателя, называемого «медиана йодурии» [23, 24]. В зависимости от полученного значения показателя медианы йодурии оценивались наличие и тяжесть йодной эндемии. Медиана йодурии ≥ 100 мкг/л соответствует достаточному потреблению йода, 50–99 — легкому дефициту, 25–50 — умеренному дефициту, менее 25 мкг/л — выраженному дефициту йода [25]. Все дети были осмотрены эндокринологом, для выявления изменений щитовидной железы произведена ее пальпация.

Статистический анализ

Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы SPSS 16.0 (SPSS Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы (25; 75 процентиля) — при распределении, отличающемся от нормального (значения йодурии). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением *t*-критерия Стьюдента и *U*-теста Манна–Уитни соответственно. Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы < 5 — с

помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1999 г. было проведено обследование 400, а в 2010 году – 304 детей, постоянно проживающих в Санкт-Петербурге (табл. 1). Как видно из представленных данных, и в 1999, и в 2010 г. число обследованных девочек было значительно большим, чем мальчиков (соотношение составило 1,3 : 1 и 2 : 1 соответственно), что отражало соотношение полов среди обучающихся в обследованных классах. Средний возраст обследованных детей в 1999 и 2010 гг. достоверно различался, однако по рекомендациям ВОЗ в популяционные исследования, посвященные оценке йодобеспечения региона, рекомендовано включать детей препубертатного возраста. В связи с этим данные различия не являются значимыми, так как в обоих случаях возраст обследованных соответствовал рекомендациям экспертов ВОЗ [18].

Проведенный анализ не выявил существенных различий в показателях йодурии в зависимости от района проживания обследованных. Медиана йодурии у детей, обследованных в 2010 г., была достоверно выше, чем в 1999 г. ($p < 0,001$). При этом различий в значениях йодурии у мальчиков и девочек не выявлено.

В 1999 г. из 400 обследованных детей уровень йодурии < 100 мкг/л (легкий йододефицит) был обнаружен у 196 (49,0%) человек. В 2010 г. число та-

ких детей уменьшилось в 3,1 раза, легкий йододефицит зафиксирован у 48 (15,8%) из 304 обследованных детей ($p < 0,001$ по сравнению с предыдущим обследованием). Характеристика детей с уровнем йодурии < 100 мкг/л, что свидетельствует о наличии у них легкого йододефицитного состояния, представлена в таблице 2. Установлено, что средний возраст обследованных детей, имеющих йододефицит, в 1999 и 2010 гг. существенно не отличался (табл. 2). Проведенные сопоставления не выявили различий между возрастом обследованных детей, имеющих и не имеющих йододефицит. Не выявлено также существенных различий в выраженности йододефицита в зависимости от половой принадлежности детей. Обращает внимание, что у мальчиков йододефицит встречался чаще, чем у девочек, особенно это заметно по данным обследования, проведенного в 2010 г.

Проведенное обследование не выявило детей с узловыми образованиями щитовидной железы. Диффузное увеличение щитовидной железы было обнаружено у 3,0% детей (10 девочек и 2 мальчиков), обследованных в 1999 г., и у 1,6% детей (4 девочек и одного мальчика) – в 2010 г. ($p = 0,245$). Как в 1999 г., так и в 2010 г. диффузное увеличение щитовидной железы обнаруживалось чаще, хотя и не достоверно у девочек (см. табл. 1). Так, в 1999 г. среди имеющих диффузное увеличение щитовидной железы девочек было в 4 раза больше ($p = 0,073$), а в 2010 г. – в 2 раза больше, чем мальчиков ($p = 0,667$).

Таблица 1

Результаты лабораторного и инструментального обследования школьников с учетом их возраста и пола

Показатель	1999 год			2010 год		
	Все, $n = 400$	Девочки, $n = 218$	Мальчики, $n = 182$	Все, $n = 304$	Девочки, $n = 202$	Мальчики, $n = 102$
Возраст, годы	$8,4 \pm 0,5$	$8,6 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,8$	$7,9 \pm 0,1$	$8,0 \pm 0,1$	$7,6 \pm 0,1$
Йодурия, мкг/л	105 (82; 127)	108 (84; 132)	103 (80; 122)	148 (117; 178)	149 (112; 178)	147 (104; 170)
Диффузное увеличение щитовидной железы, абс. (%)	12 (3,0)	10 (4,5)	2 (1,1)	5 (1,6)	4 (2,0)	1 (1,0)

Таблица 2

Характеристика детей с легким йододефицитом (йодурия < 100 мкг/л)

Показатель	1999 год			2010 год		
	Все, $n = 196$	Девочки, $n = 104$	Мальчики, $n = 92$	Все, $n = 48$	Девочки, $n = 28$	Мальчики, $n = 20$
Возраст, годы	$7,6 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,2$
Йодурия, мкг/л	69 (54; 84)	75 (58; 90)	62 (48; 76)	74 (58; 88)	82 (62; 92)	70 (53; 86)

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимые во всем мире мероприятия по ликвидации йододефицита до сих пор не привели к полному устранению этой проблемы, о чем свидетельствуют и результаты эпидемиологических исследований, проведенных в 1999 и 2010 гг. в Санкт-Петербурге.

Важность данной проблемы для женщин, особенно детородного возраста, трудно переоценить, поскольку хорошо известно, что здоровье женщины и ее будущего ребенка во многом зависит от адекватности поступления в организм йода [3–5]. Учитывая, что даже довольно близко географически расположенные регионы могут существенно отличаться по содержанию йода в воде, воздухе и почве, необходимо буквально картирование местности для оценки йодобеспечения населения. За последние годы выполнено довольно много исследований в России, показавших, что йодобеспечение в различных регионах существенно различается [9, 14, 21]. В связи с этим проведение эпидемиологического исследования, посвященного оценке йодобеспечения такого мегаполиса, как Санкт-Петербург, представлялось чрезвычайно актуальным. Полученные результаты эпидемиологических исследований по оценке йодобеспечения Санкт-Петербурга, безусловно, должны послужить поводом для проведения своевременных профилактических мероприятий, особенно у женщин детородного возраста, беременных и детей, направленных на полное устранение йододефицита [25, 26]. В проведенных в Санкт-Петербурге в 1999 и 2010 гг. эпидемиологических исследованиях для оценки йодобеспечения региона были использованы два основных параметра, рекомендованных ВОЗ: количество йода, выделяемого с мочой в сутки, с последующим расчетом показателя, называемого «медиана йодурии», и пальпаторное исследование щитовидной железы [26–28].

Результаты проведенных исследований выявили наличие легкого йододефицита почти у половины детей, обследованных в 1999 г., и у 15,8% — в 2010 г. Анализ полученных данных с учетом половой принадлежности показал, что медиана йодурии, а также частота выявления легкого йододефицита у мальчиков и девочек существенно не различались (см. табл. 2).

При анализе результатов пальпаторного исследования щитовидной железы установлено, что частота диффузного увеличения щитовидной железы как в 1999 г., так и в 2010 г. не превысила существующий барьер — 5%, после которого регион причисляется к йододефицитному [5, 9]. Следует особо

отметить, что хотя в 1999 г. процент детей, имеющих диффузное увеличение щитовидной железы, в целом по группе составил 3,0%, среди девочек наличие зоба было выявлено в 4,5% случаев, что требует особого внимания. Можно полагать, что при недостатке поступления йода в организм наблюдается снижение прямого действия йода, тормозящего рост щитовидной железы, что способствует ее диффузному увеличению [26, 27].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что хотя процент детей, имеющих легкий йододефицит, за прошедший период времени (с 1999 г.) значительно уменьшился, проблема недостатка йода полностью не устранена, что особенно важно для женщин детородного возраста, беременных женщин и детей. Известно, что в период беременности у здоровой женщины продукция тиреоидных гормонов увеличивается на 30–50%, а потребность в йоде возрастает в 1,5–2 раза. Большинство исследователей считают, что наиболее чувствительными к дефициту гормонов щитовидной железы являются периоды жизни, которые соответствуют 14–18 недели внутриутробного развития и в дальнейшем до 1–3 летнего возраста ребенка [10].

В последние годы благодаря проведенным молекулярно-генетическим исследованиям показано, что чувствительность к тиреоидным гормонам многих внутренних органов и, прежде всего, головного мозга сохраняется с первых дней эмбриогенеза до зрелого возраста. Поэтому контроль адекватности поступления йода в организм женщины чрезвычайно важен [19–21]. Необходимо особо отметить, что все мероприятия по профилактике даже субклинического гипотиреоза должны проводиться задолго до наступления беременности. То есть всем женщинам детородного возраста, особенно планирующим беременность, показано регулярное обследование на предмет выявления даже минимальных отклонений в функционировании щитовидной железы, а также проведение профилактических мероприятий, направленных на устранение йододефицита.

По рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежедневная потребность в йоде у беременных и женщин в период грудного вскармливания составляет не менее 200 мкг/сутки, а дети в возрасте до года должны получать не менее 50 мкг йода в сутки [3]. В 2007 г. ВОЗ было рекомендовано увеличить нормативы потребления йода для беременных и кормящих женщин до 250 мкг/сутки и для детей в возрасте до двух лет — до 90 мкг/сутки [4, 5].

Начиная с 1990-х годов прошлого столетия для предупреждения йодного дефицита широко используются три вида профилактики: массовая, групповая и индивидуальная [29–31]. Наиболее эффективной является массовая йодная профилактика, которая заключается в добавлении в наиболее распространенные продукты питания (соль, хлеб, вода) солей йода. С 1998 года в России принят новый стандарт, согласно которому йодирование соли предполагает внесение на каждый килограмм соли 40 мг йодата калия (йодат более стоек, чем йодид). Йодированная соль не изменяет качество блюд и их вкусовые показатели, она пригодна для консервирования, поскольку содержание йода в ней ничтожно мало [32].

Групповая профилактика подразумевает прием йодсодержащих препаратов группами особого риска развития йододефицитных заболеваний. Речь идет в первую очередь о детях и подростках, которые находятся в организованных коллективах. Для групповой йодной профилактики могут использоваться как йодированные продукты питания, так и препараты йода.

Индивидуальная йодная профилактика заключается в назначении пациенту определенных доз препаратов, содержащих йод, врачом, при этом рекомендованная доза йода зависит от возраста, структурного и функционального состояния щитовидной железы.

Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации № 1119 от 5 октября 1999 г. «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» с 1999 года в Санкт-Петербурге началась и успешно продолжается в настоящее время программа по массовой профилактике йодного дефицита: в магазинах продается йодированная соль, во многие препараты поливитаминов добавлен йод; проводится широкая реклама о необходимости приема препаратов, содержащих йод, в которой задействованы средства массовой информации, газеты, телевидение [18].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что в результате проводимых в Санкт-Петербурге профилактических мероприятий йодобеспечение региона значительно улучшилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что за прошедшее десятилетие йодобеспечение Санкт-Петербурга существенно улучшилось, хотя полностью йододефицит не устранен. В связи с этим необходимо дальнейшее проведение мероприятий,

направленных на полное устранение недостатка поступления йода в организм. Это особенно важно, если речь идет о беременных, кормящих женщинах, а также о детях и подростках, физическое и психическое здоровье которых зависит от поступления йода в организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.А. Заболевания щитовидной железы во время беременности / Г.А. Мельниченко. М.: ИнтелТек, 2003; 150.
2. Касаткина Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства. Проблемы эндокринологии 2003; 49(2): 3–7.
3. Заболевания щитовидной железы во время беременности (диагностика, лечение, профилактика): Пособие для врачей. Под ред. Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева, И.И. Дедова. М., 2003; 48.
4. Платонова Н.М., Трошина Е.А., Соловьева С.И., Абдулхабилова Ф.М. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клинически эутиреоидным зобом в регионе с различным йодным обеспечением. Педиатрическая фармакология 2009; 6(2): 43–8.
5. Профилактика йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин: Методические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина. М.: Эксперт Пресс, 2009; 47.
6. Филимонова Н.А., Ефремова Э.И., Андрейченко А.П., Шилин Д.Е., Касаткина Э.П. Речевые нарушения у детей с врожденным гипотиреозом. Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы. Материалы 1 Всероссийского тиреологического конгресса. М., 2000; 160.
7. Филимонова Н.А., Шилин Д.Е., Печора О.Л., Андрейченко А.П., Касаткина Э.П. Интеллектуальное развитие детей с врожденным гипотиреозом. Проблемы эндокринологии 2003; 4: 26–32.
8. Bleichrodt N., Born M.P. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. The damages brain of iodine deficiency. New York: Cognizant Communication, 1994; 195–200.
9. Свириденко Н.Ю. Йододефицитные заболевания. Эпидемиология, методы диагностики, профилактики и лечения. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1999; 44.
10. Шилин Д.Е. Профилактика дефицита йода у беременной, плода, новорожденного. Гинекология 2000; 6(2): 173–6.
11. Шилин Д.Е., Шилина С.Ю., Яковлева И.Н. Проблема дефицита йода глазами неонатолога. Consilium medicum (Педиатрия) 2004; 3: 19–25.
12. Щеплягина Л.А., Макулова Н.Д., Маслова О.Н. Йод и интеллектуальное развитие ребенка. Российский медицинский журнал 2002; 10(7): 358–63.

13. Santiago-Fernandez P., Torres-Barahona R., Muela-Martinez J.A., et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 3851–7.
14. Дедов И.И. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2002–2005 гг.). М., 2005; 124.
15. Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. М., 2005; 93.
16. Щеплягина Л.А. Препараты йода в укреплении здоровья детей. *Педиатрия* 2010; 16: 12–6.
17. Всемирная декларация об обеспечении выживания, защиты и развития детей, 1990. Доступно на: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/decl_child90.shtml
18. Постановление Правительства РФ от 05.10.1999 № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». Доступно на: <http://bestpravo.ru/fed1999/data03/tex14665.htm>
19. Дедов И.И. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России: Национальный доклад. М., 2006; 124.
20. Дедов И.И. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. М., 2009; 123.
21. Хинталь Т.В. Дефицит йода: актуальность профилактики для сохранения здоровья населения России. Материалы XII Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» и III Международной научной онкологической конференции «Онкология – XXI век». Израиль 2008; 2: 354–7.
22. Волкова А.Р. Йододефицит: миф и реальность. *Врачебные Ведомости* 2002; 2: 50–3.
23. Keller H.E., Doenecke D., Weidler K., Leppla W. Kinetic studies on optimal conditions for the automated determination of low iodine concentrations by the Sandell-Kolthoff reactions. *Ann Acad Sci* 1973; 23(1): 3–14.
24. Дедов И.И., Свириденко И.Ю. Стратегия ликвидации йододефицитных заболеваний в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии* 2001; 47(6): 3–12.
25. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска. Под ред. И.И. Дедова и др. М., 2004; 57.
26. Трошина Е.А. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний. *Фармакологический вестник* 2005; 34: 32.
27. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. Под ред. Г.А. Герасимова. М.: Адамант, 2002; 125.
28. WHO, UNISEF, ICCIDD. Indicator for assessing Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001; 1–107.
29. Хинталь Т.В. Дефицит йода и йододефицитные заболевания: актуальность проблемы профилактики и лечения в Российской Федерации. *Terra medica* 2010; 1: 25–9.
30. Crill C.M. Iodine in enteral and parenteral nutrition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 1(24): 143–58.
31. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A., et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients, in thyroid function and disorders. *Endocr Metabol Immune Disord Drug Targets* 2009; 3(9): 277–94.
32. Йодированная соль в Российской Федерации: обзор и ситуационный анализ. М., 2002; 67.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящее время проблема заболеваний шейки матки остается одной из самых важных в гинекологии. В развитых странах активно разрабатываются экономически эффективные стратегии диагностики патологии шейки матки. Кроме того, независимо от уровня экономического развития стран цервикальные интраэпителиальные неоплазии имеют выраженную тенденцию к омоложению. Настоящая статья посвящена оценке эффективности профилактики плоскоклеточных поражений шейки матки, как клинической, так и экономической. Оценка результатов экономических исследований основывается на критериях улучшения состояния здоровья. Оптимальным типом экономической оценки эффективности лечения считается показатель, объединяющий данные о продолжительности жизни и ее качестве.

Ключевые слова: женщины, вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинация, экономическая эффективность.

The problem of the cervix uteri diseases remains one of the most significant in gynecology. Developed countries actively introduce economically effective strategies for the diagnostics of the cervix uteri pathology. Besides, cervical intraepithelial neoplasia show clear trend to affecting younger age despite the level of country's economical development. The present study provides economical and clinical evaluation of efficacy of planocellular lesions of the cervix uteri prevention. Estimation of economical studies' results is based on the criterion of health improvement. Optimal type of economical evaluation of treatment efficacy is that one uniting the data on the duration of life and its quality.

Key words: women, human papilloma virus, cervical cancer, vaccination, economical efficacy.

**Л.А.Бадалова,
С.И.Роговская**

Первый Московский
государственный
университет
им. И.М.Сеченова



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Бадалова
Ляман Алияр кызы,
аспирантка кафедры
акушерства, гинеколо-
гии, перинатологии
и репродуктологии
Первого МГМУ
им. И.М.Сеченова

Адрес: 119991 Москва,
ул. Трубецкая, д. 8,
стр. 2;
e-mail: laman-84@mail.ru

В России в настоящее время ежегодная заболеваемость раком шейки матки (РШМ) составляет 14,9 случаев на 100 тыс. женщин [1]. РШМ занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин и уступает только раку молочной железы [2]. На долю этого заболевания приходится около 5% от всех злокачественных опухолей и 31% — от злокачественных новообразований женских половых органов. Ежегодно РШМ заболевают 500 тыс. женщин и 250 тыс. от него умирают [3]. Косвенным следствием РШМ является снижение рождаемости и ухудшение демографической ситуации.

РШМ есть результат многоэтапного процесса опухолевой конверсии на фоне персистирующей папилломовирусной инфекции, в течение которого на протяжении нескольких лет и даже десятилетий последовательно сменяют друг друга цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN I, II, III), преинвазивный и микроинвазивный рак.

Эпидемиологические и вирусологические исследования показали, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является причиной РШМ в 100% случаев, рака заднего прохода — в 90, рака вульвы и влагалища — в 40 и только в 12% случаев — орофарингеального рака [4, 5]. Широко известными факторами риска развития ВПЧ-инфекции являются раннее начало сексуальных отношений, большое количество сексуальных партнеров и их промискуитет, доброкачественная патология эпителия шейки матки, курение, длительная иммуносупрессия [6].

Риск инфицирования женщин ВПЧ в течение жизни превышает 50% [7, 8]. Однако заболевание возникает далеко не во всех случаях инфицирования. Согласно различным оценкам до 75% сексуально активных взрослых хотя бы раз в жизни инфицируются генитальными папилломавирусами. Прежде всего, это относится к молодым людям в возрасте 20–24 лет [9]. До 82% женщин считаются инфицированными уже через два года после сексуального дебюта [10].

Существует около 200 различных типов папилломавирусов, и только 40 из них известны как инфицирующие генитальный тракт [11]. Все типы ВПЧ разделяются на две основные группы:

- типы ВПЧ высокого риска, связанные с развитием онкологических заболеваний;
- типы ВПЧ низкого риска, которые редко ассоциируются с раком, а чаще становятся причиной экзофитных кондилом и диспластических процессов низкой степени тяжести.

Стойкая длительная инфекция онкогенными типами ВПЧ значительно увеличивает риск развития рака и CIN [9, 12].

Диагностика вирусного поражения шейки матки

Методы диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки можно подразделить на классические (кольпоскопия, цитологический метод, гистологическое исследование биоптатов) и новые, альтернативные, в том числе и молекулярно-генетические.

Расширенная кольпоскопия — осмотр вульвы, стенок влагалища и шейки матки для идентификации патологически измененного эпителия при увеличении с помощью микроскопа в 7–30 раз, также применяются некоторые эпителиальные тесты и оцениваются реакции тканей в ответ на их обработку различными медикаментозными средствами. Однако кольпоскопический метод исследования является малоспецифичным и отчасти субъективным методом диагностики, требующим подготовки квалифицированных специалистов. В соответствии с международными стандартами кольпоскопический метод не отнесен к скрининговым методам исследования.

Рар-тест широко используется в скрининговых исследованиях для диагностики РШМ и предраковых состояний. В мазке должны присутствовать клетки плоского эпителия, призматического эпителия и обязательно клетки из зоны трансформации, только в этом случае мазок считается качественным [13]. Основной недостаток этого метода — его низкая чувствительность, варьирующая в пределах 40–70% (в среднем 50%) [14]. Также проблемой в проведении тестов с использованием Рар-мазков является высокая частота получения ложноотрицательных результатов. Приблизительно одну треть ложноотрицательных диагнозов можно приписать ошибочной интерпретации мазков и две трети — недостаточному количеству собираемых мазков, а также плохому качеству их изучения [12].

Жидкостная тонкослойная цитология была разработана и одобрена для клинического использования в 1996 г. в США ввиду более высокой чувствительности, однако она имеет и более высокую стоимость. С этого времени исследователями всего мира ведутся активные изучение этого метода, сравнение с результатами традиционного цитологического исследования, оценка эффективности. Важной технологической особенностью метода жидкостной цитологии, улучшающей качество исследования, является то, что исследуемый материал берется в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без разрушения и потери клеток. При этом весь клеточный материал сохраняет без изменения свои морфологические и иммуноцитохимические свойства.

Гистологический метод также нельзя считать скрининговым: он используется в клинической практике только на этапе окончательной постановки диагноза [15].

Количественное определение ДНК инфекционных агентов в ходе лечения позволяет получать информацию о правильности или безрезультатности проводимой терапии, помогает предсказывать периоды обострения заболевания и принимать адекватные меры для скорейшего излечения больного без нанесения ущерба для его здоровья, связанного с неэффективной терапией. К ним относится ВПЧ Digene-тест, который позволяет не только выявить 13 высокоонкогенных типов ВПЧ, но и определить клинически значимую концентрацию ДНК в ткани, которая может служить прогностическим критерием развития заболевания и определить тактику врача в каждой конкретной ситуации. Система гибридизации в растворе Hybride Capture System основана на амплификации сигнала, в которой предусматривается амплификация не участка ДНК, а хемилюминесцентного сигнала от молекулы зонда, связавшегося с фрагментом генома вируса.

В рандомизированном испытании в Монреале и Сент-Джонсе сравнили ВПЧ-тест с Рар-тестом для выявления CIN 2–3. Чувствительность ВПЧ-теста при CIN 2–3 составила 94,6%, чувствительность Рар-теста — 55,4, специфичность — 94,1 и 96,8% соответственно. Чувствительность обоих тестов, используемых вместе, была равна 100%, а специфичность — 92,5%. По сравнению с Рар-тестом ВПЧ-тест имеет большую чувствительность по выявлению CIN [16].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (real-time PCR) позволяет ана-

лизировать накопление продуктов амплификации (копирования специфических фрагментов генома вируса) с помощью специального прибора без последующего электрофореза. Так как кинетика накопления продуктов амплификации связана с исходным количеством матрицы, это дает возможность точно оценить ее количество [17]. Отличительными чертами данного метода, в отличие от классической ПЦР, являются возможность количественного определения ДНК/РНК инфекционных агентов в исследуемом материале, отсутствие стадии электрофореза, менее строгие требования к организации ПЦР-лаборатории и автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов.

Маркер p16^{INK4a} представляет собой маркер цервикального дискарриоза, используемый для оценки состояния клетки-хозяина. В пораженных клетках избыточная экспрессия p16^{INK4a} легко выявляется посредством иммунохимического окрашивания. Иммуногистохимические исследования показывают, что экспрессия p16^{INK4a} выражена фактически в 100% случаев CIN2, CIN3 и SCC, но реже обнаруживается при CIN1 [18, 19]. Использование биомаркеров пролиферации может помочь снизить частоту ложноположительных и отрицательных результатов традиционных методов диагностики РШМ [20].

Тест Truscreen – это портативная диагностическая система, позволяющая непосредственно идентифицировать наличие предраковых состояний в тканях шейки матки. Тест использует для диагностики низкоуровневые электрические и световые сигналы для обследования цервикальных тканей путем прикосновения мануального датчика-зонда к поверхности шейки матки. В отличие от цитологического исследования тест Truscreen позволяет исследовать не только поверхностные эпителиальные клетки. Световая часть зонда дает возможность также идентифицировать патологические изменения в базальном и стромальном слоях, включая увеличение циркуляции крови и изменения кровеносного русла, характерные для предраковых состояний. В одном исследовании изучали результативность применения теста Truscreen как дополнение к мазку Папаниколау. Чувствительность для гистологически подтвержденного CIN2-3 поражения у тестов Truscreen, Pap и комбинации Truscreen/Pap составила 70, 69 и 93%, соответственно. Для гистологического подтвержденного CIN1 чувствительность Truscreen, Pap и их комбинации теста составила 67, 45 и 87%, соответственно [21].

Профилактика ВПЧ-инфекции

Ранняя диагностика плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки позволяет расширить возможности их первичной и вторичной профилактики. Первичная профилактика – система мер по выявлению факторов риска развития заболевания и их устранение. Это, прежде всего, пропаганда здорового образа жизни, повышение уровня образования населения, борьба с курением, разъяснение необходимости использования барьерных методов контрацепции, профилактика и выявление факторов риска распространения папилломавирусной инфекции (ПВИ) и других инфекций, передаваемых половым путем. Вторичная профилактика – это цервикальный скрининг, т.е. обследование всех женщин с целью выявления и своевременного лечения предраковых изменений РШМ.

Основой первичной профилактики ВПЧ-инфекции является вакцинация, которая предназначена помочь иммунной системе распознать и элиминировать ВПЧ на стадии контакта с возбудителем, предотвращая развитие клинических симптомов [22]. Обе профилактические вакцины против ВПЧ, доступные в настоящее время, Гардасил и Церварикс, имеют хорошие показатели по безопасности, иммуногенности (по меньшей мере, в течение 6 лет) и эффективности в предотвращении около 90% внутриэпителиальных цервикальных поражений низкой степени и 100% поражений высокой степени [23]. Вместо инфекционного агента вакцины содержат вирусоподобные частицы (VLP – virus-like particles) – продукт самосборки главного оболочечного белка L1 папилломавируса. Вирусоподобные частицы не несут в себе ДНК возбудителя, не являются вирулентными, но способны вызывать иммунный ответ при введении в организм человека и животных [24].

Для достижения максимальной эффективности вакцинация против ВПЧ должна быть проведена до начала половой жизни. По этой причине она рекомендуется девочкам в возрасте 11–12 лет или даже с 9 лет [25].

Квадривалентная вакцина представляет собой смесь четырех рекомбинантных специфических типов ВПЧ и содержит основной протеин (L1) вирусной оболочки вирусов ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 синтезированный *Saccharomyces cerevisiae* [26–28].

Показана 100% эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 у женщин без инфицированности данными типами ВПЧ в анамнезе [29, 30].

Результаты клинических испытаний вакцины Церварикс свидетельствуют о высокой клинической

кой эффективности и безопасности препарата [31, 32]. Появление сероконверсии наблюдается в среднем через семь месяцев после введения вакцины у 100% женщин, титр антител сохраняется в динамике у 98% женщин в течение пяти лет, что свидетельствует о высоком уровне иммуногенности вакцины Церварикс. Клиническая эффективность вакцинации, обеспечивающая профилактику предраковых заболеваний шейки матки CIN2 и CIN3, а также РШМ, близка к 100% [33].

Экономическая эффективность профилактики вирусных поражений шейки матки

В течение последних десяти лет во всем мире наблюдается интенсивное развитие фармакоэкономики, что направлено на разрешение противоречия между удорожанием медицинских услуг ввиду появления новых технологий и ограниченными возможностями их финансирования. Это возможно только путем рационального подхода к выбору технологий медицинских вмешательств, которые наиболее эффективны, безопасны и экономически целесообразны. Рекомендованы к использованию должны быть те медицинские вмешательства, для которых оптимален баланс «стоимость – эффективность» [34]. Для обоснования выбора тех или иных лекарственных средств или методик лечения используются клинические и фармакоэкономические обоснования.

Выбор метода фармакоэкономической оценки зависит от задач и целей исследования, диктуется характером изучаемой медицинской технологии и способов ее анализа. При многообразии методов фармакоэкономической оценки каждый из них имеет свои предпочтения и ограничения. При этом в отдельных случаях осуществляется математическое моделирование, другие методы ограничиваются лишь клинико-экономическим анализом. Отдельные исследования включают в себя экономическую оценку качества жизни [35].

Математическая модель – это приближенное описание какого-либо класса явлений или объектов реального мира на языке математики. Основная цель моделирования – исследовать эти объекты и предсказать результаты будущих наблюдений.

Определение размера затрат на проведение диагностики базируется на четырех этапах выполнения экономической оценки: учет использованных ресурсов (перечень методов диагностики, рабочего времени персонала), количественная оценка использованных ресурсов, стоимостная оценка каждого из использованных ресурсов, дисконтирова-

ние (внесение поправок на неопределенность и время) [34].

Оценка результатов экономических исследований основывается на критериях улучшения состояния здоровья. Эффективность медицинских вмешательств при экономических расчетах рассматривается при этом как сочетание пользы, полученной от лечения, и экономических потерь от осложнений и побочных явлений терапии.

В практических целях в настоящее время используются пять основных видов фармакоэкономической оценки [36]. Анализ «стоимость болезни» (Illness cost), анализ «затраты-выгода» (cost-benefit), анализ «затраты-полезность (утилитарность)» (cost-utility) вариантом его является анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness). Результаты медицинского вмешательства оцениваются в единицах «полезности». При этом наиболее часто используется показатель «сохраненные годы качественной жизни» QALY (quality-adjusted life years). Оптимальным типом оценки эффективности лечения считается показатель, объединяющий данные о продолжительности жизни и ее качестве («стоимостно-утилитарный» анализ). Показатель продолжительности жизни, соотнесенный с ее качеством, QALY отражает изменения соотношения продолжительности жизни и ее качества [35], а также анализ «минимизации затрат».

Более сложным методом экономической оценки эффективности является так называемый стоимостный анализ эффективности. Он используется в тех случаях, когда одно из вмешательств позволяет добиться лучшего лечебного эффекта за счет дополнительных затрат.

Результаты исследований по оценке экономической эффективности диагностики плоскоклеточных поражений шейки матки значительно разнятся друг от друга. Так, в одном исследовании оценивали экономическую эффективность включения ВПЧ-тестирования к существующей программе скрининга рака шейки матки в Великобритании, Нидерландах, Франции и Италии [37]. Анализировали экономическую эффективность двух подходов: цитологического исследования на протяжении всей жизни с использованием ВПЧ-тестирования только при сомнительных результатах цитологии («ВПЧ-сортировка») и цитологического исследования в возрасте до 30 лет и ВПЧ-тестирование в сочетании с цитологией у женщин в возрасте старше 30 лет («комбинация тестирования»). Эффективность указанных диагностических стратегий оценивали по величине риска развития РШМ, продолжительности жизни, величине пожизненных затрат, рента-

бельности (стоимость каждого года спасенной жизни). В результате было показано, что обе стратегии ВПЧ тестирования были более эффективными, чем принятая тактика скрининга в этих странах. Отношения рентабельности для первой группы составляли меньше чем 13 000\$ на каждый год спасенной жизни, тогда как для второй группы колебалось от 9 800\$ до 75 900\$, в зависимости от интервала скрининга. Авторы исследования подчеркивали, что ВПЧ-тестирование по сравнению с текущей политикой скрининга при разумных затратах позволит существенно улучшить здоровье женского населения в европейских странах.

Польза от вакцинации против ВПЧ проявится через средний или длительный промежуток времени и будет заключаться в предотвращении случаев смерти, вызванных цервикальным раком. Кроме того, можно ожидать сокращения медицинских затрат на скрининг и лечение заболеваний, вызванных ВПЧ (если предположить, что не будет внесено изменений в скрининг).

Разработка методологии оценки стоимостных показателей производится в соответствии с принципами полного возмещения затрат на акушерско-гинекологическую помощь, сокращения расходов финансовых средств из государственных бюджетов и негосударственных фондов, образованных для целевых групп населения, контроля потребления ресурсов здравоохранения. Эти принципы заложены в основу моделей управления национальными системами здравоохранения развитых стран и стран с переходной экономикой [38]. Работы в данном направлении активно продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день эффективным в клиническом и экономическом отношении признано введение в скрининг ВПЧ-инфекции ВПЧ-теста, жидкостной цитологии, а с целью первичной профилактики – вакцинации против этой инфекции. Вместе с тем окончательные выводы о необходимости широкого применения диагностических тестов и вакцинации могут быть сделаны только после анализа их длительного использования в самых разных популяциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 1998 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И.Чиссова и др. М., 2000.
2. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74.
3. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. 2006; 272. Доступно на: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdf
4. International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. Lyon, 2006 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 90).
5. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): 11–25.
6. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. *Гинекология* 2001; 3(3): 77–81.
7. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102(5A): 3–8.
8. Bosch F.X., de Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3–13.
9. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
10. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. М.: ГЕОТАР-медиа, 2009; 198.
11. Muñoz N., Bosch X., Castellsagué X., et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278–85.
12. Franco E.L., Duarte-Franco E., Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention, and role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J* 2001; 164: 1017–25.
13. Saslow D, Runowicz C., Solomon D. et al. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342–62.
14. Wright T.C.Jr, Schiffman M., Solomon D., et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obst Gynecology* 2004; 103(2): 304–9.
15. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии (Клиническая лекция). *Гинекология* 2007; 9(1): 12–4.
16. Mayrand M.H., Duarte-Franco E., Rodrigues I., et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579–88.
17. Heid C.A. Real-time quantitative PCR. *Genome Res* 1996; 6: 986–94.
18. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D., et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92: 276–84.
19. Klaes R., Benner A., Friedrich T., et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *J Surg Pathol* 2003; 27: 1284.
20. Dallenbach-Hellweg G., Trunk M.J., Von Knebel Doeberitz M. Traditional and new molecular methods for early detection of cervical cancer. *Arch Pathol* 2004; 5: 35–9.

21. Singer A., Coppleson M., Canfell K., et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: A multicenter evaluation. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(6): 804–11.
22. Michels K.B., zur Hausen H. HPV vaccine for all. *Lancet* 2009; 374(9686): 268–70.
23. Ferenczy A. Cervical cancer prevention: the blessing of molecular technology. *J HPV Today* 2008; 15.
24. Neeper M.P., Hofmann K.J., Jansen K.U. Expression of the major capsid protein of human papillomavirus type 11 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene* 1996; 180(1–2): 1–6.
25. Principi N. Pediatrician knowledge and attitudes regarding HPV disease and its prevention. *J HPV Today* 2008; 16.
26. Ault K., Giuliano A.R., Edwards R., et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2004; 22(23/24): 3004–7.
27. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M., et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347(21): 1645–51.
28. Lowe R.S., Brown D.R., Bryan J.T., et al. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. *J Infect Dis* 1007; 176: 1141–5.
29. Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-2): 1–24.
30. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A., et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 256–7.
31. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C., et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 364: 1757–65, 2004.
32. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M., et al. Sustained Efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–55.
33. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9580): 2161–70.
34. Клинико-экономический анализ / Под ред. П.А.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004.
35. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов И.Б., Горохова С.Г. Проект отраслевого стандарта «Фармакоэкономические исследования. Общие положения». Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2000.
36. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2008; 778.
37. Kim J.J., Wright T.C., Goldie S.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, the Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(12): 888–95.
38. Кузнецов П.П., Кирбасова Н.П. Формирование системы управляемой медицинской помощи. *Акушерство. Гинекология* 2004; 4: 63–4.

АУТОИМУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Представлены современные данные о наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваниях печени, методах их диагностики и лечения. Особое внимание уделено аутоиммунным заболеваниям печени у беременных.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, диагностика, лечение, беременность.

The article gives up-to-date information about the most frequent autoimmune liver diseases, diagnostics methods and treatment. The special attention is given to the autoimmune liver disease during pregnancy.

Key words: autoimmune liver disease, diagnostics, treatment, pregnancy.

Е.Ю.Еремина

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



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Еремина

Елена Юрьевна,
д.м.н., проф.,
заведующая кафедрой
пропедевтики
внутренних болезней
Мордовского ГУ,
директор гастро-
энтерологического
центра, главный
гастроэнтеролог
Минздрава Республики
Мордовия.

Адрес: 430005 Саранск,
ул. Большевикская, 68;
тел.: (8342) 47-68-85,
e-mail: eeu61@mail.ru

К аутоиммунным заболеваниям печени относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и неклассифицируемые (атипичные) заболевания: аутоиммунный холангит (АИХ), криптогенный (идиопатический, серонегативный) гепатит и цирроз, а также перекрестные синдромы: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ/АИХ, АИГ/вирусный гепатит (В, С, В + С), ПБЦ/вирусный гепатит (В, С, В + С) и др. [1].

Показатели распространенности и заболеваемости аутоиммунными заболеваниями печени, регистрируемыми в основном у женщин репродуктивного возраста, неуклонно растут [2]. По данным D.C.Wolf и U.V.Raghuraman, заболеваемость ПБЦ на 100 тыс. населения в Европе составляет 25–40 случаев, АИГ – 2,2–17, ПСХ – 1–6 случаев в год [3]. АИГ встречается у 11–23% пациентов с хроническими заболеваниями печени и является причиной как минимум 2% всех случаев цирроза печени [4].

Диагностика аутоиммунных заболеваний печени

Симптоматика аутоиммунных заболеваний печени чрезвычайно разнообразна. Заболевания этой группы длительное время могут протекать латентно при наличии умеренно выраженных транзиторных лабораторных изменений, малосимптомно с единичными симптомами, не влияющими значительно на состояние больных, характеризоваться симптомокомплексом острого гепатита, цирроза печени или манифестировать осложнениями в терминальной стадии заболевания [5]. Аутоиммунные заболевания печени нуждаются в многоэтапной дифференциальной диагностике с вирусными гепатитами, метаболической патологией (алкогольным или неалкогольным стеатозом, стеатогепатитом), поражениями печени при глистных инвазиях (описторхоз и др.), болезнью Вильсона–Коновалова и гемохроматозом, раком печени и холангиокарциномой, а также с лекарственными поражениями печени [6]. Этим объясняется значительный объем диагностических исследований, назначаемый подобным пациентам. Они включают в себя общий анализ крови, определение уровня сывороточного билирубина и его фракций, холестерина, общего белка и белковых фракций, АСТ, АЛТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, IgA, M, G, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, коагулограммы, ревматоидного фактора, LE-клеток, серомаркеров вирусных гепатитов В, С, D, G, ТТ, ЦМВ-инфекции, мочевой кислоты, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, ферритина, трансферрина, церулоплазмينا, меди в крови и суточной моче, сывороточных онкомаркеров (α -фетопротеин, СА 19–9, карциноэмбриональный антиген) и серологи-

ческих маркеров аутоиммунных заболеваний печени. К последним относятся аутоантитела к клеточным и субклеточным структурам, из которых наиболее часто используются в клинической практике антинуклеарные антитела (ANA), антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к пируватдекарбоксилазному комплексу (AMA-M2), антитела к гладким мышечным клеткам (SMA), антитела к микросомам печени или почек I типа (LKM1), антитела к растворимому печеночному антигену (SLA), антитела к печеночно-панкреатическому антигену (LP), антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) [7].

Скрининг на наличие аутоиммунных заболеваний печени должен проводиться при наличии впервые выявленных признаков поражения печени, особенно если они сочетаются с анемией и др. цитопениями, гипер-γ-глобулинемией, аутоиммунными заболеваниями, наследственностью по аутоиммунной патологии; при необъяснимом повышении АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина независимо от выраженности изменений; при сочетании гепатоспленомегалии с лабильностью размеров печени и селезенки; наличии артралгий, кожного зуда, гиперпигментации кожи, синдрома Шегрена и других ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями печени состояний.

Факторы риска развития аутоиммунных заболеваний печени

Инициировать иммунопатологические процессы в печени способны многие факторы, но чаще всего – вирусы гепатитов А, В, С, корь, факторы окружающей среды, избыточная инсоляция (в т.ч. солярии), лекарственные средства (чаще всего гормональные контрацептивы, диклофенак, кетоконазол, некоторые фосфолипидсодержащие гепатопротекторы, интерфероны и др.) [3, 8, 9]. Обсуждается вероятность генетической предрасположенности к развитию аутоиммунного поражения печени, связанной с аллелями С4АQO и с HLA гаплотипов В8, В14, DR3, DR4, DW3. Установлено, например, что ген С4А связан с развитием АИГ у более молодых пациентов, HLA DR3-положительные пациенты более подвержены раннему и агрессивному течению заболевания с меньшей чувствительностью к медикаментозной терапии, HLA DR4-положительные пациенты более склонны к внепеченочным проявлениям болезни [3, 10].

Аутоиммунные заболевания печени и беременность

В целом ряде случаев аутоиммунные заболевания печени у женщин впервые диагностируются в связи с беременностью. Приказом Минздравсоцразвития

РФ от 2007 г. утвержден перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности [11]. К их числу аутоиммунные заболевания печени (за исключением тяжелых осложнений цирроза печени) не относятся. Следовательно, в каждом конкретном случае врачу приходится решать многие сложные вопросы, связанные с возможностью пролонгирования беременности и ее ведением, родами и послеродовым периодом у таких пациенток.

Следует признать, что информация о развитии и течении беременности у женщин с аутоиммунными заболеваниями печени, а также об их взаимном влиянии крайне скудная. Обычно приводятся данные о том, что аутоиммунные заболевания печени сопровождаются явлениями гипогонадизма, следствием чего считаются отсутствие овуляции, аменорея и редкое возникновение беременности. Тем не менее на практике нарушение репродуктивной функции у таких пациенток встречается крайне редко, поэтому на ранних стадиях аутоиммунного поражения печени беременность возможна, и она возникает чаще, чем на поздних стадиях. Возникновение и сохранение беременности у женщин с аутоиммунными заболеваниями печени обусловлено естественными иммуносупрессивными механизмами, обеспечивающими в большинстве случаев благополучное завершение беременности [12, 13]. Развитие и сохранение беременности возможно еще и благодаря адекватно проводимой терапии, позволяющей женщине планировать беременность на период ремиссии.

Аутоиммунный гепатит

АИГ в настоящее время определяется как не решающийся, преимущественно перипортальный гепатит, протекающий с гипер-γ-глобулинемией, тканевыми аутоантителами и поддающийся иммуносупрессивной терапии. Выделяют два типа АИГ [14]. АИГ 1-го типа (его прежние названия «люпоидный гепатит», «аутоиммунный хронический активный гепатит») ассоциируется с высокими титрами ANA и SMA. АИГ 2-го типа характеризуется наличием антител LKM-1 против цитохрома P-450 11DG, начинается чаще в детском возрасте, протекает остро, со множеством внепеченочных проявлений, прогрессирует в цирроз быстрее, чем гепатит 1-го типа (в течение трех лет соответственно у 82 и 43% больных) [14].

Клинические варианты АИГ [3]:

1. Малосимптомный или бессимптомный, когда случайно выявляется повышение уровня сывороточных трансаминаз.

2. Острое начало болезни с тяжелым течением вплоть до развития фульминантной печеночной

недостаточности (особенно тяжелый прогноз у пациентов с острым началом болезни по типу острого вирусного гепатита с признаками холестаза, асцитом, повторными эпизодами острой печеночной энцефалопатии).

3. АИГ с доминирующими внепеченочными проявлениями (артралгии, лихорадка, полимиозит, лимфаденопатия, пневмонит, плеврит, перикардит, миокардит, фиброзирующий альвеолит, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, узловая эритема, «маски» системной красной волчанки, ревматоидного артрита, васкулитов, аутоиммунного тиреоидита и др.) [15].

Чаще всего АИГ дебютирует неспецифическими симптомами: слабостью, утомляемостью, анорексией, снижением работоспособности, миалгиями и артралгиями, повышением температуры до субфебрильных цифр, дискомфортом в верхней части живота, умеренной желтушностью кожи и склер, кожным зудом. В отличие от вирусного гепатита, заболевание прогрессирует, и в течение 1–6 месяцев появляются признаки АИГ. Развернутая клиника АИГ характеризуется астеническим синдромом, лихорадкой, прогрессирующей желтухой, гепатоспленомегалией, артралгиями, миалгиями, тяжестью в правом подреберье, геморрагической сыпью, не исчезающей при надавливании и оставляющей после себя коричневато-бурую пигментацию, волчаночной или узловой эритемой, очаговой склеродермией, «сосудистыми звездочками».

Основными диагностическими критериями АИГ являются повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, IgG в сыворотке крови, гипер-γ-глобулинемия, увеличение СОЭ, данные пункционной биопсии печени, высокий титр серологических маркеров АИГ (ANA, SMA и LKM-1 в титрах не менее 1:80 у взрослых и 1:20 у детей) [16–18]. Вместе с тем титр антител может колебаться, а иногда они вообще исчезают, особенно во время лечения глюкокортикоидными (ГКС).

Аутоиммунный гепатит и беременность

Беременность у пациенток с АИГ, особенно при невысокой активности процесса, встречается нередко, т.к. этим заболеванием страдают преимущественно женщины молодого возраста (70–80% больных АИГ составляют женщины) [3]. Аменорей и бесплодием обычно сопровождается высокая активность печеночного процесса. Однако и она не исключает развитие у женщины беременности, поскольку лечение ГКС изолированно или в сочетании с азатиоприном приводит к ремиссии заболе-

вания, поддерживаемой низкими, редко – средними дозами препаратов, на фоне которой репродуктивная функция у женщин восстанавливается. Эффективная терапия приводит к значительному увеличению выживаемости больных АИГ даже на стадии цирроза печени, поэтому пациентки способны к сохранению беременности и родам (нередко повторным) на протяжении заболевания, в т.ч. после перенесенной трансплантации печени [7, 19, 20].

Течение беременности у больных АИГ и влияние беременности на течение заболевания характеризуются неоднозначно. Ряд исследователей считают, что беременность у пациенток с АИГ на фоне ремиссии, поддерживаемой ГКС, в т.ч. на стадии компенсированного цирроза печени без признаков портальной гипертензии, не представляет большого риска для женщины и плода [5, 13]. Обострений заболевания во время беременности, как правило, не наблюдается, лабораторные показатели улучшаются, возвращаясь после родов к уровню, отмечавшемуся до беременности [13]. Вместе с тем описаны случаи значительного ухудшения состояния беременной, требующие увеличения дозы ГКС. Тем не менее контролируемые исследования не проводились, и не ясно, с чем было связано ухудшение состояния. При высокой активности АИГ, не корригируемой ГКС, состояние беременной может ухудшаться, возможно развитие печеночной недостаточности, гестоза, отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечений в послеродовом и послеродовом периоде. Беременные женщины с аутоиммунными заболеваниями печени имеют более высокий риск преэклампсии, плацентарной недостаточности и выкидышей. Патология плода может выражаться в признаках внутриутробной гипоксии, гипотрофии и недоношенности вследствие плацентарной недостаточности. Перинатальная смертность может достигать в этих случаях 64,5% [3, 13]. По данным L.Candia и соавт., основанным на наблюдениях за 97 беременными с АИГ, у 47 из них отмечалось обострение в период беременности, у 5 – клиническое улучшение, и у 45 – стабилизация заболевания [20]. Материнская смертность зарегистрирована в двух случаях, а перинатальная смертность – в 4%.

Вероятность обострения АИГ существует обычно в первой половине беременности или же в ближайшем послеродовом периоде (у 52% пациенток) [21, 22]. Обострение во время беременности обычно бывает связано с нераспознанным до ее развития активным печеночным процессом, однако и в этом случае во второй половине беременности активность АИГ, как правило, снижается, что

позволяет снизить дозу ГКС до минимально эффективной. Нормальное завершение беременности отмечается у большинства женщин с АИГ. Неблагоприятные исходы наблюдаются в 26% случаев, в т.ч. в 9% – серьезные осложнения, которые, по данным С.Schramm и соавт., ассоциированы с наличием антител к SLA/LP [22]. Частота не осложненных родов снижается по мере прогрессирования АИГ. Наоборот, частота самопроизвольного прерывания беременности и внутриутробной смерти плода увеличивается. В этой связи пациенткам АИГ на стадии цирроза печени должно быть предложено прерывание беременности на ранних ее сроках (до 12 недель). Вместе с тем беременность может быть сохранена при настойчивом желании женщины, если цирроз печени не сопровождается признаками декомпенсации и выраженной портальной гипертензии, сопровождающейся высоким риском жизнеугрожающего кровотечения (чаще развивается во II или начале III триместра беременности). Материнская смертность в этих ситуациях достигает 50–90% [14]. Частота развития кровотечений из вен пищевода у беременных, страдающих циррозом печени, составляет 19–27%, но абсолютным противопоказанием для беременности является только III степень варикозного расширения вен пищевода, в т.ч. с эрозивно-язвенным эзофагитом. При I и II степени без явлений эзофагита возможно сохранение беременности, но пациентки нуждаются в эндоскопическом контроле на протяжении всей беременности. Поскольку такой контроль нереален в большинстве родовспомогательных учреждений, риск от пролонгирования беременности при наличии варикозного расширения вен пищевода чрезвычайно велик. Следует также учитывать, что во II триместре даже у здоровых женщин может развиваться преходящее варикозное расширение вен пищевода и желудка как следствие увеличения объема циркулирующей крови.

Первичный билиарный цирроз

ПБЦ – это хроническое холестатическое гранулематозное деструктивное воспалительное заболевание мельчайших желчных протоков, обусловленное аутоиммунными реакциями, приводящее к длительному холестазу и циррозу печени [13]. ПБЦ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, эндокринными нарушениями (полигландулярная недостаточность), а также с эрозивно-язвенными кровотечениями, карциномой печени, остеопорозом и др. Заболевание в большинстве случаев развивается у женщин после 40 лет, однако возможно и в более раннем возрасте. У молодых

женщин заболевание манифестирует кожным зудом, как правило, во II–III триместрах беременности, но расценивается чаще всего как внутрипеченочный холестаз беременных. Диагностика ПБЦ становится возможной значительно позднее, при прогрессировании симптоматики, что нередко происходит при повторных беременностях или приеме пероральных гормональных контрацептивов.

Типичная симптоматика ПБЦ включает в себя выраженную слабость, кожный зуд, холестатическую желтуху, гепатоспленомегалию, боли в костях и мышцах, гиперпигментацию кожи, ксантелазмы. На поздних стадиях присоединяются печеночная недостаточность, портальная гипертензия, асцит и варикозное расширение вен пищевода. Характерно повышение уровня щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, холестерина, желчных кислот, билирубина, снижение протромбинового индекса, гипокальциемия (из-за нарушения всасывания витамина D), повышение IgM (в 75% случаев), титра АМА или АМА-М2 (в 95% случаев), которые часто коррелируют с активностью ПБЦ, могут обнаруживаться на доклинической стадии и не исчезают на протяжении всего периода болезни. Случаи АМА-негативного ПБЦ обычно расцениваются как аутоиммунная холангиопатия [23].

Дифференциальная диагностика ПБЦ проводится с обструкцией внепеченочных желчных ходов, лекарственным холестазом (АМА отсутствуют, а отмена лекарств чаще всего приводит к обратному развитию процесса), холангиокарциномой, ПСХ и АИГ, саркоидозом, билиарным циррозом при муковисцидозе. Развитие ПБЦ у женщин стимулируют эстрогены, которые во время беременности дополнительно вырабатываются в фетоплацентарном комплексе. Именно поэтому во время беременности ПБЦ часто манифестируют кожным зудом.

Данные о влиянии ПБЦ на течение беременности немногочисленны и противоречивы. В большинстве работ значительное нарастание холестаза, обусловленного ПБЦ, во время беременности ассоциируется с риском невынашивания плода и мертворождения, а функциональное состояние печени беременной ухудшается. Своевременное родоразрешение у таких пациенток наблюдается только в 30% случаев [13]. Кроме того, 16% пациенткам с ПБЦ требуется прерывание беременности по медицинским показаниям.

С накоплением клинических данных о влиянии ПБЦ на беременность, а также по мере улучшения диагностики заболевания на ранних стадиях, когда функциональное состояние печени еще существ-

венно не нарушено, а осложнения отсутствуют, являются данные о том, что беременность развивается и благополучно завершается у 80% женщин с ПБЦ, а самопроизвольные выкидыши встречаются лишь у 5% беременных.

Влияние беременности на течение ПБЦ изучалось в небольшом числе работ [13]. В прежние годы превалировала точка зрения о неблагоприятном влиянии беременности на течение болезни. Данные некоторых авторов [13] и собственные наблюдения за тремя беременными с ПБЦ свидетельствуют о том, что у пациенток на ранних стадиях ПБЦ в начале беременности отмечается кратковременное повышение сывороточных маркеров холестаза и мезенхимально-воспалительного синдрома. В дальнейшем все показатели нормализуются без какого-либо лечения, сохраняясь такими на протяжении всей беременности. Имеются данные и о том, что течение болезни ухудшается на поздних стадиях беременности [24] или, наоборот, о положительном эффекте беременности на течение ПБЦ [25]. Возможность последнего объясняют естественной иммуносупрессией при беременности, физиологически предупреждающей отторжение плода и оказывающей иммуномодулирующее действие при ПБЦ. Непосредственно после родов лабораторные показатели функциональных нарушений печени у пациенток с ПБЦ могут возрастать, но на протяжении нескольких недель постепенно возвращаются к исходному уровню, отмечаемому до беременности. Послеродовое повышение лабораторных показателей обычно не связано с какой-либо симптоматикой [7, 24]. Родоразрешение у пациенток с ПБЦ, так же как АИГ, может осуществляться естественным путем. Лишь при существенном ухудшении функционального состояния печени во время беременности родоразрешение проводится с помощью кесарева сечения.

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ обычно развивается в молодом возрасте, в т.ч. в 30–40% случаев – у женщин. Он характеризуется прогрессирующим фиброзирующим воспалением вне- и внутрипеченочных желчных протоков, приводящим к билиарному циррозу [13]. Заболевание в 70% случаев сочетается с язвенным колитом, реже – с болезнью Крона. Основными признаками ПСХ являются зуд, желтуха, явления холангита, выраженная слабость и быстрая утомляемость. В большинстве случаев заболевание диагностируется в возрасте до 40 лет, поэтому многие женщины с ПСХ находятся в детородном воз-

расте. Беременность при ПСХ возможна на ранних стадиях заболевания и может приводить к кратковременному улучшению функционального состояния печени.

Диагностика ПСХ возможна с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, МРТ-холангиографии, биопсии печени, но все они противопоказаны во время беременности. В литературе опубликованы 14 наблюдений беременности у пациенток с ПСХ [13]. Лишь у одной пациентки беременность неблагоприятно сказалась на течении болезни, однако у этой женщины до беременности наблюдался активный ПСХ с гепатомегалией, лихорадкой, повышением уровня билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и трансаминаз. Ребенок родился недоношенным, околоплодные воды содержали меконий, а концентрация желчных кислот в крови пуповины оказалась очень высокой. У остальных пациенток в данном наблюдении беременность протекала нормально. Лабораторные показатели оставались стабильными или даже наблюдалось снижение уровня АЛТ и щелочной фосфатазы. Исходя из имеющихся данных, у пациенток с ПСХ, так же как и при других аутоиммунных заболеваниях печени, прогноз для беременности более благоприятен при ее развитии на ранних стадиях заболевания [12].

Лечение аутоиммунных заболеваний печени

При лечении аутоиммунных заболеваний печени в качестве базисных препаратов чаще всего применяются ГКС и урсодеооксихолевая кислота (УДХК). Другие средства применяются по строгим показаниям. Специфическая медикаментозная терапия аутоиммунных заболеваний печени во время беременности не разработана, поэтому она проводится по общепринятым схемам. При ведении беременной следует соблюдать крайнюю осторожность при назначении любых лекарственных средств, включая витаминно-минеральные комплексы, препараты железа, БАДы и т.п. Необходимо избегать воздействия гепатотоксических факторов, физических нагрузок, инсоляций, переутомления, переохлаждения, психотравмирующих ситуаций, физиотерапевтических процедур, особенно на область печени. Следует придерживаться 4–5-разового питания, исключить алкогольные и тонизирующие (энергетические) напитки, жирные сорта мяса, рыбы, птицы, грибы, консервы, копчености. Голодание беременным с заболеваниями печени категорически противопоказано. Благоприятные

условия для функции печени в результате увеличения печеночного кровотока создает постельный режим.

Основным препаратом для лечения ПБЦ, в т.ч. у беременных, является УДХК (Урсосан и др.) в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема, которая применяется также для лечения синдрома холестаза у пациенток с ПСХ, АИГ и синдромом «перекреста» [25]. УДХК оказывает достоверное положительное влияние на важнейшие прогностические факторы ПБЦ – уровень щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, трансаминаз, билирубина, прогрессирование гистологических изменений, выраженность зуда и общей слабости [26]; замедляет прогрессирование ПБЦ и положительно влияет на продолжительность жизни больных [27, 28]. Применение УДХК при лечении аутоиммунных заболеваний печени у беременных, согласно инструкции производителя, допускается лишь в последние два триместра. Однако препарат может применяться в течение всей беременности, если попытка его отмены сопровождается ухудшением течения заболевания. Нежелательных побочных эффектов у новорожденных, чьи матери принимали УДХК в течение беременности в связи с аутоиммунным заболеванием печени, за более чем 20-летний период наблюдений не описано [21, 22]. С другой стороны, при назначении препаратов УДХК беременным необходимо учитывать потенциально негативное действие на плод гидрофобных желчных кислот и билирубина, уровень которых повышается при холестазах в отсутствие терапии УДХК. А именно на ранних стадиях беременности нервная система плода наиболее подвержена воздействию токсических веществ [24].

Наряду с УДХК в лечении беременных с ПБЦ и ПСХ используются при наличии показаний энтеросорбенты (пшеничные отруби, лигнин), препараты кальция с D3, дезинтоксикационная терапия, селективные спазмолитики, ферменты (панкреатин), пробиотики и др. Для лечения инфекционных осложнений у беременных с ПСХ применяются антибиотики из групп пенициллина и цефалоспоринов.

В лечении АИГ, в т.ч. у беременных, основное место принадлежит ГКС [29]. Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) предложены абсолютные ($ACT \geq 10 N$; $ACT \geq 5 N + \gamma$ -глобулин $\geq 2N$; мостовидные или мультиацинарные некрозы по данным гистологического исследования) и относительные (симптомы гепатита – усталость, артралгии и желтуха при уровне ACT и γ -глобулина $< N$) показания к их

назначению при АИГ. Лечение ГКС на стадии неактивного и декомпенсированного цирроза печени, развившегося вследствие аутоиммунного поражения печени большинством исследователей признано не целесообразным. В качестве критериев эффективности лечения АИГ используются показатели сывороточных трансаминаз и γ -глобулинов. У пациенток, достигших ремиссии, доза преднизолона постепенно сокращается в течение 6–12 недель.

Вместе с тем следует учитывать, что «биохимическая» ремиссия может предшествовать «гистологической» на 3–6 месяцев. Поэтому и после нормализации указанных показателей в ряде случаев рекомендуется продолжать лечение в поддерживающих дозах в течение 3–6 месяцев [3].

Накопленный опыт свидетельствует о безопасности применения низких и средних доз ГКС (в пределах 30 мг преднизолона в сутки) у беременных [13]. Большинство женщин, получающих ГКС, переносят беременность хорошо. Лишь в редких случаях возможно транзитное увеличение уровня сывороточного билирубина и щелочной фосфатазы (последнее наблюдается и при физиологически протекающей беременности у здоровых женщин, особенно в III триместре), с возвращением значений этих биохимических параметров к исходным значениям после родов. Прогноз для плода при использовании беременной ГКС считается более серьезным, чем для матери. Описано увеличение частоты спонтанных абортов и внутриутробной смерти плода, хотя, по мнению самих исследователей, трудно связать эти осложнения беременности с приемом ГКС [13]. Существует невысокий риск гипотрофии плода, замедления его роста, а также рождения детей с незаращением твердого неба, особенно при применении высоких доз ГКС в I триместре. Тем не менее опубликованы результаты длительного наблюдения за детьми, рожденными от матерей, принимающих во время беременности ГКС, которое не показало у них каких-либо отклонений в росте и развитии [13, 22].

Несмотря на то, что ГКС всасываются в кровь, их использование в период лактации также считается относительно безопасным [15, 21], хотя, безусловно, для этого должны быть строгие показания, и лучше на период приема ГКС воздержаться от кормления ребенка грудью. Появляются отдельные работы об эффективности будесонида при лечении больных АИГ [30], но его применение у беременных не описано. Что касается азатиоприна, то при беременности его назначение нежелатель-

но. Экспериментальные данные не позволяют полностью исключить существование тератогенных эффектов и развития иммуносупрессии у новорожденных, связанных с приемом препарата [31]. Поэтому, если женщина принимала азатиоприн до наступления беременности в связи с АИГ, то во время беременности он по возможности должен быть отменен и может применяться лишь в тех редких случаях, когда заболевание не контролируется адекватными дозами ГКС или имеются противопоказания к ГКС, а от прерывания беременности женщина категорически отказывается. Если отмена азатиоприна связана с высоким риском ухудшения течения заболевания, то его прием следует продолжить. В таких случаях проводится комбинированная терапия с ГКС в объеме, необходимом для поддержания ремиссии заболевания [32]. При этом некоторые исследователи исходят из предположения, что риск нарушений внутриутробного развития плода меньше, чем риск рецидива заболевания у беременной [22].

В лечении «перекреста» АИГ/ПБЦ (ПСХ) обычно используется комбинация индивидуально подобранных доз преднизолона (от 20 мг/сут) с УДХК (10–15 мг/сут) на срок 3–6 месяцев (иногда УДХК назначается пожизненно) [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественность и сочетанность патогенетических вариантов аутоиммунных поражения печени, малая специфичность симптомов, принципиальные различия в тактике лечения больных делают чрезвычайно актуальной проблему их своевременной диагностики, особенно у женщин репродуктивного возраста. Результат несвоевременной диагностики аутоиммунных заболеваний печени – позднее начало патогенетической терапии, использование противопоказанных лекарственных средств и, как следствие, низкая продолжительность жизни пациенток. Напротив, ранняя терапия аутоиммунных заболеваний печени позволяет обеспечить ремиссию и предотвратить развитие цирроза при АИГ, а при ПБЦ и ПСХ – улучшить качество и увеличить продолжительность жизни, снизить риск развития осложнений, в т.ч. в период беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2006; 208.
2. Cooper G.S., Vynum M.L., Somers E.C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009; 33: 197–207.
3. Wolf D.C., Raghuraman U.V. *Autoimmune Hepatitis*. New York: New York Medical College, St John Medical Center, 2011.
4. Michitaka K., Nishiguchi S., Aoyagi Y., et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2009; 9(30): 1176–9.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. М., 1999.
6. Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* Aug 2002; 6: 755–74.
7. Еремина Е.Ю., Машарова А.А. *Заболевания органов пищеварительной системы у беременных*. Саранск, 2009; 200.
8. Boberg K.M. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6(3): 635–47.
9. Vento S., Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004; 3(1): 61–9.
10. Invernizzi P., Gershwin M.E.: The genetics of human autoimmune disease. *J Autoimmun* 2009; 33: 290–9.
11. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. Приказ Минздравоохранения России № 736 от 03.12.2007 г. М., 2007.
12. McFarlane I.G., Heneghan M.A. Autoimmunity and the female liver. *Hepatology* 2004; 28(4): 171–6.
13. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М., 2005; 176.
14. Longhi M.S., Ma Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2009; 17(9): 186–9.
15. Czaja A.J. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009; 9(3): 315–30.
16. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology* 2004; 31(5): 929–38.
17. Wiegand C., Schramm C., Lohse A.W. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2009; 29(3): 254–61.
18. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6): 2193–213.
19. Tripathi D., Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis* 2009; 29(3): 286–96.
20. Surti B., Tan J., Saab S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int* 2008; 28(9): 1200–6.
21. Candia L., Marquez J., Espinoza L.R. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1): 49–56.
22. Schramm C., Herkel J., Beuers U., et al. Pregnancy in autoim-

- mune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3): 556–60.
23. Shimoda S., Harada K., Niuro H., et al. Biliary epithelial cells and primary biliary cirrhosis: The role of liver-infiltrating mononuclear cells. *Hepatology* 2008; 47: 958–65.
 24. Holtmeier J., Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in early pregnancy in a patient with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology Hepatology Update* 2004; 3: 1172–6.
 25. Kondrackiene J., Beuers U., Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129(3): 894–901.
 26. Chan C.W., Gunsar F., Feudjo M., et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 2: 217–26.
 27. Corpechot C., Carrat F., Bonnard A.-M., et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 1196–9.
 28. Leuschner U., Manns M.-P., Eisebitt R. Ursodeoxycholsäure zur Therapie der primär biliären Zirrhose – Ihr Einfluss auf Krankheitsverlauf und Prognose. *Zeitschrift Gastroenterologie* 2005; 43: 1–10.
 29. Strassburg C.P., Manns M.P. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009; 29(3): 273–85.
 30. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1198–206.
 31. Czaja A.J., Freese D.K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36(2): 479–97.
 32. Heneghan M.A., Norris S.M., O'Grady J.G., et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001; 48(1): 97–102.
 33. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006; 44(2): 400–6.

Исходы беременности у женщин с аутоиммунным гепатитом

Аутоиммунный гепатит – хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующим воспалением и некрозом печеночной ткани, часто приводящим к развитию цирроза печени. Аутоиммунный гепатит часто возникает у молодых женщин и может влиять на их фертильность и течение беременности. До настоящего времени описано около 200 случаев развития беременности у женщин с аутоиммунным гепатитом. Однако до сих пор нет рекомендаций по ведению больных этой категории. Авторами исследования представлено описание течения и исходов беременности у 4 женщин с аутоиммунным гепатитом. Проведен детальный анализ течения антенатального периода, признаков активности аутоиммунного гепатита во время беременности, состояния плода во время родов, течения родов и исходов беременности. В результате наблюдения отмечено, что во всех случаях беременность завершилась преждевременными родами: у трех женщин естественным путем, у одной – путем кесарева сечения по причине тазового предлежания и преждевременного разрыва плодного пузыря. Все младенцы родились живыми, с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту, и высокой оценкой по шкале Апгар. Наличие врожденных пороков развития установлено не было. Послеродовое кровотечение развилось у одной женщины, зафиксировано наступлением летального исхода. Таким образом, авторы заключают, что успешное течение беременности у женщин с контролируемым аутоиммунным гепатитом возможно при тщательном совместном мониторинге их состояния акушерами и гепатологами, особенно в послеродовом периоде. Анализ результатов проведенной терапии позволил предположить, что стероиды могут быть безопасной альтернативой терапии иммунодепрессантами. Вместе с тем, терапия азатиоприном, как правило, также безопасна и для матери и для ребенка.

Источник: Aggarwal N., Chopra S., Suri V., et al. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. Arch Gynecol Obstet. 2011;284(1):19–23.

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

Обзор посвящен рассмотрению особенностей возникновения артериальной гипертензии у женщин до менопаузы. По данным ряда исследований, обмен жидкости и электролитов в организме женщины зависит от фазы менструального цикла. При этом нарушения на гормональном уровне приводят к изменению водно-солевого обмена и, как следствие, повышению артериального давления, что необходимо учитывать при выборе антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, менструальный цикл, водно-солевой обмен.

The review discusses the peculiarities of onset and development of arterial hypertension in women before menopause. According to the data from several studies, the metabolism of fluid and electrolytes in women's organism depends on menstrual cycle phase. Hormonal disorders result in changes of water-salt metabolism and, as a consequence, in increase of blood pressure. This fact must be considered in case the specialist has to make the choice of antihypertensive drugs.

Key words: arterial hypertension, menstrual cycle, water-salt metabolism.

**А.Я.Кравченко,
Т.Г.Богданова**

Воронежская
государственная
медицинская академия
им. Н.Н.Бурденко



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Кравченко
Андрей Яковлевич,**
д.м.н., доцент кафедры
факультетской
терапии Воронежской
ГМА

Адрес: 394000 Воронеж,
ул. Студенческая, 10,
тел.: (4732) 263-81-30,
e-mail: drkay@yandex.ru

По данным эпидемиологических исследований, артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных в популяции заболеваний. Число лиц с АГ в мире в 2002 г. составило 972 млн., а к 2025 г. достигнет 1,6 млрд [1]. В России повышенное артериальное давление (АД), по данным за 2005 г., было у 40,4% женщин и 37,2% мужчин, что в 3–4 раза превышает показатели в странах Западной Европы [2].

Внимание исследователей в последние годы привлекают гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, последние десятилетия прошлого века показали в развитых странах стойкую тенденцию снижения смертности от ССЗ среди мужчин, в то время как у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ИБС и осложнений АГ. В последние годы мужчины с АГ стали в 3 раза чаще лечиться и более чем в 2 раза – эффективнее (5,7 и 12,9%). В то же время женщины, хотя и стали лечиться более чем в 1,5 раза чаще, эффективность их лечения снизилась с 17,5 до 13,5% [3].

По данным Национального общества артериальной гипертензии США, распространенность АГ среди женщин в возрасте от 35 до 44 лет в 1989–1994 гг. оказалась довольно высокой и составила 16% [4]. При массовом скрининговом обследовании 1643 российских женщин получены следующие результаты: в возрасте 20–29 лет частота АГ была минимальной и составила 3,4%, 30–39 лет – уже 9,7; 40–49 лет – 22,6; 50–50 лет – 47,1; а в 60–69 лет она достигла 58,3% [5], т.е. имела место прямая корреляция распространенности АГ с возрастом.

В литературе есть данные о циклических изменениях целого ряда показателей у женщин репродуктивного возраста в зависимости от фазы менструального цикла: уровня АД, ЧСС, психо-вегетативного статуса, липидного спектра, функции эндотелия [6, 7]. Значимы ли эти циклические изменения? Требуют ли они учета при составлении протоколов клинических исследований, а также при подборе медикаментозной терапии?

В работе Е.А.Прохорович было показано, что у 60,7% женщин репродуктивного возраста с высоким нормальным АД, имеющих физиологический менструальный цикл и нормальный гормональный фон, во II фазу менструального цикла происходит увеличение массы тела более чем на 1,5 кг, при этом у 57,1% из них АД повышалось на 5–10 мм. рт. ст. [8]. Подобные наблюдения свидетельствуют о том, что для более эффективного контроля АД и

оптимизации лечения АГ у женщин репродуктивного возраста следует осуществлять контроль гемодинамических показателей в течение всего менструального цикла.

Содержание воды в организме женщины меняется в зависимости от фазы менструального цикла, так как эстрадиол обладает способностью задерживать натрий и воду [8]. Абсолютное или относительное повышение уровня эстрогенов в сыворотке крови вызывает задержку натрия, что, в свою очередь, приводит к накоплению межклеточной жидкости и отекам [9, 10]. Этим обусловлено появление жалоб на пастозность конечностей, нагрубание и болезненность молочных желез, метеоризм, головную боль, боль в низу живота и т.д. Как известно, эстрогены влияют на функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гиперэстрогения в кровотоке способствует повышению уровня ангиотензиногена, что, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации ангиотензина II и альдостерона. Задержка натрия и воды приводит к возрастанию объема внеклеточной жидкости и, как следствие, АД [11]. Менструальный цикл, менопауза, беременность сопровождаются колебанием содержания половых гормонов, изменением содержания воды в организме. На сегодняшний день известно, что АД не меняется в течение фолликулиновой и лютеиновой фаз менструального цикла у здоровых женщин, несмотря на существенные изменения в уровне эстрогенов и прогестерона [12].

Колебания АД у женщин могут быть одним из симптомов предменструального синдрома (ПМС), которым страдают женщины от менархе до менопаузы. Патогенез ПМС сложен и недостаточно изучен. Еще в 1931 г. R.T.Frank предположил, что ПМС – это результат гиперэстрогении в лютеиновой фазе менструального цикла. В дальнейшем S.L.Israel (1938), изучив состояние эндометрия в предменструальный период, пришел к выводу, что причиной гиперэстрогении и развития ПМС является недостаток секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла. Действительно, ПМС не возникает до пубертата, после менопаузы, во время беременности и у оофорэктомированных женщин, что подтверждается современными исследованиями [13]. При комплексном изучении гормональных и биохимических маркеров при ПМС было установлено, что данный синдром наблюдается у женщин с полноценным овуляторным циклом. Содержание эстрадиола в лютеиновую фазу менструального цикла в крови больных ПМС достоверно выше, чем у здоровых женщин [14]. Задержка жидкости

во 2-ю фазу наблюдается и в норме, а при ПМС она значительно увеличивается [10].

В последние годы отмечается рост маточных кровотечений в структуре гинекологических заболеваний, их частота, по данным различных авторов, составляет 4–17% от общего числа заболеваний женской половой системы. [15, 16]. Около 25% маточных кровотечений обусловлено органическими причинами, остальные – это следствие функциональных расстройств в системе гипоталамус–гипофиз–яичники [17]. Повышенный уровень эстрогенов индуцирует синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста, способствующего ангиогенезу в эндометрии, а также выработке оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора), способствующего избыточной менструальной кровопотере. Эстрогены также стимулируют фибринолиз, а прогестерон ингибирует этот процесс за счет увеличения концентрации ингибиторов фибринолиза. Избыточная активация фибринолитической системы может нарушить баланс системы гемостаза, что приводит к маточному кровотечению [17].

Связь нарушений менструального цикла с АГ хорошо иллюстрируют результаты обследования 20 969 женщин, работающих на промышленных предприятиях в ряде регионов России [5]. Показано, что в возрастной группе 40–49-летних АГ встречалась в 2 раза чаще у женщин с нарушенным менструальным циклом, чем у женщин без таких нарушений.

Общепризнано, что профилактика и лечение АГ более эффективны именно на начальных этапах формирования патологии, а не в стадии стабилизации органических поражений [18]. На сегодняшний день приоритетным направлением оптимизации и стандартизации в медицинской практике стали разработка и периодическое обновление клинических рекомендаций по вопросам диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний. Но, несмотря на то, что существует четкий перечень рекомендаций, касающийся лечения АГ, в них недостаточно учтены некоторые особенности, связанные с различиями в физиологии мужчин и женщин. Возможно, это может быть одной из причин указанной выше низкой эффективности лечения АГ у женщин.

Следовательно, для более эффективного контроля АД и оптимизации лечения АГ у женщин репродуктивного возраста следует осуществлять мониторинг гемодинамических показателей в течение всего менструального цикла. Выбор гипотензивного препарата, дозы, мониторинг эффек-

тивности и безопасности лечения у женщин также имеет свои отличия, обусловленные физиологическими особенностями женского организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что в организме женщины обмен жидкости и электролитов зависит от фазы менструального цикла. Гиперэстрогения приводит к развитию ПМС, повышению АД и является одной из причин нарушения менструального цикла. В лечении АГ у женщин детородного возраста необходимо учитывать наличие циклических колебаний половых гормонов и патологической гиперэстрогении, а также связанных с ними изменений содержания натрия и воды в организме в различные фазы цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002; 3: 4–8.
3. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, оценка общего сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005; 6: 15–24.
4. Wolz M., Cutler J., Roccella E.J., et al. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 103–4.
5. Тожиев М.С., Хван Ю.Е., Шестов Д.Б. и др. Распространенность артериальной гипертензии и эффективность многолетней многофакторной профилактики в ряде регионов России. *Терапевтический архив* 2007; 1: 27–32.
6. Williams M.R., Westerman R.A., Kingwell B.A., et al. Variation in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol* 2001; 8: 10–7.
7. Hashimoto M., Akishita M., Eto M., et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92(12): 3431–5.
8. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии у женщин. *Трудный пациент* 2006; 8: 13–20.
9. Балаболкин М.И. *Эндокринология*. М.: Универсум паблишинг, 1998.
10. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Предменструальный синдром. *Гинекология* 2005; 4: 3–8.
11. Oelkers W.K. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166–71.
12. Ounis-Skali N., Mitchell G.F., Solomon C.G., et al. Changes in central arterial pressure waveforms during the menstrual cycle. *J Investig Med* 2006; 54: 321–6.
13. Линде В.А., Татарова Н.А. Предменструальный синдром. СПб.: Гиппократ, 2005.
14. Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Музафарова С.М. и др. Предменструальный синдром. Методические рекомендации. Ташкент, 2009.
15. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология*. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
16. Запорожан В.Н., Вихляева Е.М., Железнов Б.Н. Руководство по эндокринной гинекологии. Дисфункциональные маточные кровотечения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997.
17. Рудакова Е.Б., Лузин А.А., Мозговой С.И. Аномальные маточные кровотечения. *Лечащий врач* 2009; 3: 56–60.
18. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; 5–16.

СТРУКТУРА И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В исследовании изучалась эффективность и безопасность терапии женщин, страдающих эпилепсией. С этой целью использовали электронную базу данных Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (2008–2010 гг.). Проанализирована частота возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне приема противосудорожных препаратов (ПЭП) различных фармакологических групп. По результатам исследования частота встречаемости НЛР у женщин с эпилепсией на фоне использования средних терапевтических доз ПЭП составила 38% (93/245). Полученные данные свидетельствуют о необходимости прогнозирования развития НЛР с позиции персонализированной медицины (фармакогенетики).

Ключевые слова: женщины, эпилепсия, нежелательные лекарственные реакции, персонализированная медицина.

Efficacy and safety of treatment in women with epilepsy was studied. The database of Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research of University Clinic (2008–2010 years) was analyzed. Authors revealed the incidence of adverse drug reactions taking place at the time of the treatment with antiepileptic drugs of different pharmacological groups. The incidence of adverse reactions due to the treatment with average therapeutic doses of antiepileptic drugs was 38% (93/245). Obtained data show the necessity of forecasting adverse drug reactions from the position of personalized medicine and pharmacogenetics.

Key words: women, epilepsy, adverse drug reactions, personalized medicine.

**Н.А.Шнайдер,
М.С.Пилогина,
Д.В.Дмитренко,
Е.А.Шаповалова,
Е.Н.Шматова,
С.А.Ерыкалова**
Красноярский государствен-
ственный медицинский
университет им.
В.Ф.Войно-Ясенецкого



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Шнайдер Наталья
Алексеевна,**
д.м.н., проф., заведующая кафедрой медицин-
ской генетики и клини-
ческой нейрофизиологии
ИПО КрасГМУ, руководи-
тель Неврологического
центра эпилептологии
нейрогенетики и иссле-
дования мозга Универси-
тетской клиники
Адрес: 660022 г. Крас-
ноярск, ул. Партизана
Железняка, дом 1;
тел.: (3912) 220-98-71,
e-mail: NASHnaider@
yandex.ru

Эпилепсия у женщин отличается от эпилепсии у мужчин, поскольку у женщин возникает ряд специфических аспектов проблемы. А именно: биологический — репродуктивная функция и связанный с ней менструальный цикл, беременность, роды, материнство; психологический — осознание себя как женщины, особенности восприятия болезни; социальный — осознание своей ответственности как матери, формирование и выстраивание отношений в семье, участие в жизни общества. «Женские» аспекты эпилепсии возникают уже в раннем детстве и сопровождают женщину в течение всей жизни.

Не случайно эпилепсии у женщин в последние 2–3 десятилетия уделяется повышенное внимание. Этому в значительной мере способствовали особенности современной эпохи: кроме репродуктивной функции женщины, все большую роль стала играть ее социальная сфера. Немаловажное значение имеет также появление современных ПЭП с высокой эффективностью и лучшей переносимостью, применение которых позволяет женщинам продолжить учебу, выполнять квалифицированную работу, проявлять социальную активность, то есть полностью интегрироваться в общественную жизнь и не чувствовать себя ущербными либо как-то обделенными.

Эпилептические припадки как таковые могут оказывать отрицательное влияние на гормональный статус организма женщины, вызывать затруднения становления менструального цикла, дисменорею, мастопатию, поликистоз яичников и другие нарушения [1]. Подобное воздействие оказывают и ПЭП [2]. По этой причине только учет соответствия назначаемого ПЭП форме эпилепсии и виду эпилептических припадков явно недостаточен [1]. Основной задачей противосудорожной терапии у женщин является полный контроль приступов при отсутствии НЛР и негативного влияния на качество жизни пациенток. В известном смысле лечение эпилепсии — это балансирование между эффективностью препарата и возможными при его применении побочными эффектами.

XX век ознаменован прогрессивными изменениями в лечении эпилепсии у женщин: в настоящее время полное выздоровление или уменьшение частоты приступов более чем наполовину достигается в 70% случаев [2, 3]. Это стало возможным благодаря успехам фармакологии (создание эффективных ПЭП), разработке новых подходов к терапии эпилепсии в связи с созданием современной классификации болезни и целому ряду достижений научно-технического прогресса (внедрение методов нейровизуализации, видеоЭЭГ-мониторинга, фармакомониторинга) в клиническую практику. Несмотря на это проблема медикаментозного лечения эпилепсии у женщин остается одной из наиболее сложных задач клинической неврологии, что обусловлено необходимостью длительного (иногда многолетнего или пожизненного) ежедневного приема ПЭП. Иногда через некоторое время после начала приема ранее назначенный ПЭП приходится заменять на другой.

Причиной этого чаще всего случаев является НЛР. Как и все эффективные лекарственные средства, ПЭП не лишены побочных эффектов: возможно негативное влияние как на нервную систему и психическую сферу [4], включая когнитивные функции, так и на внутренние органы [4]. Кроме того, с течением времени ПЭП могут изменять клиническую картину и электрофизиологические показатели самой эпилепсии, то есть обуславливать ее эволюцию [4]. В отличие от побочных эффектов, связанных с прямым фармакологическим действием ПЭП, осложнения медикаментозной терапии могут характеризоваться включением новых патогенетических звеньев развития болезненного процесса, собственными законами течения, требовать проведения интенсивной терапии и полной отмены препарата [4].

Помимо фармакодинамического взаимодействия ПЭП, осуществляемого на рецепторном уровне и косвенно оцениваемого нами на основании клинической картины заболевания (изменения характера и частоты эпилептических припадков, появления НЛР), и данных нейрофизиологических методов исследования (электроэнцефалографии — ЭЭГ), необходимо учитывать и наличие фармакокинетического взаимодействия. Последнее может осуществляться на всех этапах фармакокинетического процесса: абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ПЭП из организма. Основными механизмами фармакокинетического взаимодействия ПЭП являются изменение скорости абсорбции и биодоступности, конкурентное связывание с белками плазмы крови, ускорение или снижение скорос-

ти метаболизма, опосредованное через систему цитохрома P450 и др. Следствие данных взаимодействий — это изменение концентрации ПЭП в сыворотке крови и органе-мишени (ЦНС), что клинически может быть значимым и приводить как к развитию НЛР, так и снижению эффективности проводимой противоэпилептической терапии [4]. Наличие фармакокинетического взаимодействия ПЭП определяет необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции дозы препаратов.

Количество ПЭП, используемых для лечения эпилепсии у женщин, значительно возросло в течение последних 10 лет и продолжает увеличиваться быстрыми темпами. В настоящее время существует достаточно широкий выбор ПЭП с самыми разными механизмами действия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает как «необходимые» следующие шесть препаратов: карбамазепин, вальпроат натрия, фенитоин, фенобарбитал, диазепам и этосуксимид [1]. Согласно мнению экспертов ВОЗ необходимыми являются ПЭП, удовлетворяющие требованиям улучшения здоровья у большинства женщин, больных эпилепсией. Однако несмотря на большое количество зарегистрированных и разрешенных для клинического применения ПЭП невролог-эпилептолог в ежедневной практике пользуется, как правило, 3–4 препаратами. Из них два препарата относятся к традиционным ПЭП и определяют «золотой стандарт» лечения эпилепсии: карбамазепин и вальпроаты (вальпроевая кислота и ее соли). В европейской литературе по эпилептологии эти препараты называются «ПЭП первой очереди выбора». В американской клинической практике к карбамазепину и вальпроату добавляется фенитоин.

Безусловно, определение термина «ПЭП первой очереди выбора» зависит от национальных предпочтений и доступности препарата в той или иной стране. Кроме того, выбор приоритетных препаратов может изменяться и в связи с внедрением в практику новых ПЭП. Помимо этого, ПЭП условно разделяют на группы или «поколения» в зависимости от времени их создания. К I поколению относят бромиды, барбитураты (фенобарбитал, примидон, гексамидин, бензонал), бензодиазепины (клоназепам, диазепам, нитразепам), гидантоины (фенитоин), ко II поколению — сукцинимиды (эtosуксимид), карбамазепин, группу производных вальпроевой кислоты, бензодиазепины (лоразепам, клобазам), а к III поколению («новые и новейшие») — ламотридин, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, окскарбазепин, леветирацетам, зониза-

мид, лакосамид, руфинамид и др. Условно принято считать, что вектор нарастания частоты НЛР направлен от препаратов последнего поколения к старым ПЭП. Это связано с тем, что конкурентоспособность новых ПЭП базируется на принципах высоких стандартов эффективности и безопасности. Однако и для них это не всегда удается достичь. Эффективность ПЭП обеспечивается в результате комплексного механизма действия на различные звенья эпилептогенеза. Тем не менее характер НЛР в некоторой степени определяется также механизмами действия препарата [2].

Частота НЛР в эпилептологии, по данным разных авторов [5], остается высокой и составляет 7–25%. При развитии тяжелых осложнений возникает необходимость отказа от приема препарата (даже если он эффективен в отношении контроля эпилептических припадков) и изменения схемы терапии. Медикаментозные осложнения могут отрицательно сказываться на социальной и семейной адаптации пациенток, иногда даже в большей мере, чем само заболевание [1, 4]. Отсутствие достоверной информации о частоте встречаемости и выраженности НЛР при лечении женщин, страдающих эпилепсией, не дает полную характеристику качеству противоэпилептической помощи, оказываемой данной категории больных, оценке безопасности лечения. Зачастую это приводит к возникновению у таких пациенток ряда как соматических, так и психоневрологических расстройств, что и определяет необходимость проведения соответствующих исследований в данном направлении. Дальнейшее изучение побочных эффектов ПЭП и способов их профилактики относится к сфере соматоневрологии, то есть к области медицины, представляющей интерес не только для эпилептологов (неврологов, психоневрологов и психиатров) и клинических фармакологов, но также для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов, иммунологов и представителей многих других медицинских специальностей.

В 2008 г. на базе Университетской клиники КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск) был организован Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга (далее — Центр; руководитель — д.м.н., проф., Н.А. Шнайдер). В центре консультируются и состоят на диспансерном наблюдении дети и взрослые Красноярска и Красноярского края, а также ряда территорий Сибирского федерального округа, Республики Тыва, Республики Хакасия и некоторых других регионов РФ. На начало 2011 г. в центре проконсультированы более тысячи больных с разными фор-

мами эпилепсии и эпилептических синдромов, создана электронная база данных зарегистрированных случаев эпилепсии. На базе центра впервые в Красноярском крае внедрен динамический клинический фармакомониторинг ПЭП в периоде титрования дозы, а кроме того, после достижения терапевтического эффекта — один раз в квартал для исключения его токсичности и сохранения эффективности ПЭП на частоту и тяжесть эпилептических припадков. Учет изменений в длительности периода полувыведения ПЭП при их длительном приеме и индивидуальных различий метаболизма является одним из основных требований международных стандартов ведения больных, страдающих эпилепсией [3].

Настоящая работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (госрег. 0120.0807480) и одобрена на заседании Локального этического комитета КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 23/2010 от 02.04.2010 г.).

Нами была проанализирована электронная база данных центра за 2008–2010 гг. Случайная выборка из базы данных составила 439 случаев эпилепсии. Рандомизация больных осуществлялась с использованием метода минимизации из 1210 больных эпилепсией, проконсультированных в центре за 2008–2010 гг. Были отобраны 439 пациентов, состоящих на динамическом диспансерном наблюдении. Распределение больных по возрасту приближалось к нормальному. Возраст пациентов варьировал от одного года до 77 лет, медиана — 24 года, средний возраст — $25,0 \pm 13,7$ лет. Статистически значимых различий по возрасту в женской и мужской подвыборке не показано ($p < 0,01$).

В анализируемой выборке женщины составили 55,8% (245/439), мужчины — 44,2% (194/439). Чаще всего для лечения эпилепсии применялась монотерапия — 71% (310/439), что согласуется с международными стандартами [6]. При лечении эпилепсии суточная доза ПЭП, зарегистрированных в РФ, не превышала рекомендуемой среднетерапевтической (согласно принятым в РФ рекомендациям Международной противоэпилептической лиги) [1]. Распределение женщин в зависимости от типа терапии было следующим: на монотерапии ПЭП находилось 68% (167/245) больных, два ПЭП получали 27% (65/245), три препарата — 1% (3/245). Политерапия ПЭП в сочетании с хирургическим лечением эпилепсии проводилась у 1% (3/245), не получали ПЭП ввиду достижения ремиссии 3% (7/245) женщин. Для лечения

женщин, страдающих эпилепсией, наиболее часто назначались ПЭП первой очереди выбора, включая препараты вальпроевой кислоты – в 65% (159/245) случаев, которые используются в клинической практике для предупреждения как парциальных, так и генерализованных припадков [7, 8]. Эффективность вальпроатов является 100% подтвержденной при контроле за абсансами, миоклоническими и тонико-клоническими судорогами при первично генерализованных формах эпилепсии, а также при парциальных (фокальных) приступах со вторичной генерализацией [1]. Карбамазепины назначались в 9% (22/245) случаев, топирамат – 9 (21/245), леветирацетам – 4,5 (11/245), ламотриджин – 4 (10/245), окскарбазепин – в 0,4% (1/245) случаев. Одна женщина получала бензонал в качестве монотерапии. Не получали ПЭП в течение последних 6 месяцев – 7,5% (18/245) женщин.

В политерапии эпилепсии у женщин чаще всего применялась комбинация препаратов вальпроевой кислоты и топирамата – в 35% (23/65) случаев, комбинация препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама – 18 (12/65), препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепинов – 12 (8/65), препаратов вальпроевой кислоты и окскарбазепина – 9 (6/65), препаратов вальпроевой кислоты и ламотриджина – 5% (3/65) случаев. Другие варианты комбинированного использования ПЭП встречались у 1% женщин.

НЛР были зафиксированы у 38% (93/245) женщин, отсутствовали – у 35% (86/245), данных для верификации НЛР было недостаточно в 27% (66/245) случаев. Зачастую побочные эффекты ПЭП возникали не изолированно со стороны одного органа или системы, а при совокупном нарушении функции нескольких органов и систем. Среди всех побочных эффектов наиболее часто встречались НЛР со стороны ЦНС, включая когнитивные нарушения (нарушение обучаемости, снижение внимания, памяти), головокружение, синдром хронической усталости, общая слабость, сонливость в дневное время, нарушения ночного сна, депрессия, агрессия, головные боли, ощущение шума в голове или ушной шум, парестезии, тремор кистей, аггравация эпилептических припадков, нарастание постприступной дезориентации и экзогенно-токсическая энцефалопатия, которые суммарно составили 55% (51/93) всех случаев НЛР.

НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составили 44% (41/93) случаев и включали дисфункцию печени и поджелудочной железы (с умеренным повышением уровня АлАТ, АсАТ, билирубина, амилазы крови), диспепсию (изжога, тошнота).

НЛР со стороны кожи, ее придатков и слизистых оболочек включали кожные высыпания и умеренную диффузную лекарственную алопецию (24%; 22/93). Эндокринные нарушения в виде увеличения/снижения массы тела, нарушения менструального цикла, повышение уровня тестостерона в крови отмечались у 23% (21/93) женщин с НЛР.

Гематологические НЛР (умеренная тромбоцитопения, удлинение времени свертываемости крови) составили 4% (4/93). Влияние на костно-мышечную систему в виде остеопороза и остеомалации зарегистрировано в 3% (3/93) случаев.

Частота НЛР при приеме бензонала достигала 50% случаев. Реже встречались НЛР на прием классических ПЭП – препараты вальпроевой кислоты (38%; 61/159), карбамазепины (32%; 7/22) и ламотриджин (30%; 3/10). При приеме препаратов вальпроевой кислоты и ее солей наиболее часто регистрировались НЛР со стороны ЖКТ (56%; 34/61), ЦНС (44%; 27/61), эндокринной системы (28%; 17/61), кожи и ее придатков (26%; 16/61). Гематологические нарушения (6%; 4/61) и НЛР со стороны костно-мышечной системы (5%; 3/61) встречались реже. При приеме карбамазепинов регистрировались в основном НЛР со стороны ЦНС – в 71% (5/7) случаев, со стороны ЖКТ, кожи и ее придатков (по 14%; 1/7).

НЛР зарегистрированы не только на фоне приема старых, но и новых ПЭП: окскарбазепина (100%; 1/1), леветирацетама (64%; 7/11) и топирамата (62%; 13/21).

При приеме препаратов нового поколения (топирамата и леветирацетама) статистически значимо доминировали НЛР со стороны ЦНС (62%; 8/13 случаев). Реже встречались НЛР со стороны ЖКТ (38%; 5/13) и со стороны кожи и ее придатков (15%; 2/13). Следует отметить, что на фоне приема леветирацетама НЛР в 100% (7/7) случаев были со стороны ЦНС в виде агитации, беспокойства и аггравации эпилептических припадков, вплоть до развития эпилептического статуса (один случай). При приеме ламотриджина все выявленные НЛР были со стороны кожи и ее придатков (100%; 3/3).

Проведенное исследование показало, что в исследуемой выборке наиболее часто встречались НЛР со стороны ЖКТ. По доступным данным отечественных и зарубежных литературных источников этот показатель гораздо ниже [9]. Расхождение данных, во-первых, может быть связано с тем, что на такие симптомы, как диспепсия и изменение аппетита, пациентки часто предъявляют активные жалобы и, во-вторых, с тем, что в нашем центре для лечения эпилепсии наиболее часто применялись препараты вальпроевой кислоты, для которых НЛР со стороны

ЖКТ – наиболее часто встречаемый побочный эффект.

На втором месте по частоте встречаемости были ПЭП-индуцированные нарушения функций ЦНС, которые в зависимости от проявлений имели место более чем в половине случаев [10, 11]. В исследуемой выборке частота встречаемости НЛР в общей структуре НЛР на фоне приема ПЭП со стороны ЦНС была наиболее значимой при приеме леветирацетама, топирамата, карбамазепина (71%), реже – при приеме препаратов вальпроевой кислоты (44%), что согласуется с данными последних лет [1], поскольку препараты нового поколения имеют меньший опыт применения в нашей стране.

Кожная сыпь, аллопеция, синдром Стивена–Джонсона описаны у больных, находящихся на лечении препаратами вальпроевой кислоты, ламотриджина и топирамата с частотой от 5 до 15% случаев [12]. У больных, наблюдающихся на базе центра, они чаще встречались у пациенток при приеме препаратов вальпроевой кислоты и ламотриджина, наиболее часто применяющихся при лечении эпилепсии у женщин.

Нефролитиаз зачастую развивается у пациентов, получающих топирамат [12, 13], что согласуется с нашими данными.

Нарушение со стороны эндокринной системы наиболее характерно при приеме препаратов вальпроевой кислоты и составляет примерно 20% случаев, в меньшей степени – при приеме топирамата и карбамазепинов [9, 14–16], что также сопоставимо с полученными нами данными. Однако при приеме карбамазепинов нарушений со стороны эндокринной системы нами не выявлено, что, вероятно, обусловлено жестким контролем уровня карбамазепина в сыворотке крови у больных, получающих данный препарат и наблюдающихся в нашем центре, с использованием методики терапевтического лекарственного мониторинга.

Гематологические НЛР встречаются не так часто и наиболее характерны для карбамазепинов и препаратов вальпроевой кислоты [17, 18], что показано нами в нашем исследовании, а для карбамазепинов таких побочных реакций не выявлено, что, опять-таки, обусловлено контролем уровня карбамазепина в сыворотке крови у больных, получающих карбамазепин.

В целом в соответствии с международными стандартами лечения у 70% больных монотерапия обеспечивала адекватный контроль эпилептических приступов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости НЛР у женщин с эпилепсией при использовании средних терапевтичес-

ких доз ПЭП составила 38%. Полученные данные свидетельствуют о необходимости прогнозирования развития НЛР с позиции персонализированной медицины (фармакогенетики).

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010; 720.
2. Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей. Безопасность лекарств 1997; 2: 5–12.
3. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб.: Речь, 2000; 204.
4. Малинин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М., 2000; 207.
5. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия: Руководство для врачей. Киев: Книга плюс, 2001; 168.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Благодосклонова Н.К. и др. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000; 623.
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000; 319.
8. Wyllie E., Gupta A., Deepak K., et al. The treatment of epilepsy: principles and practice. Baltimore-Philadelphia: Williams and Wilkins, 2006; 1251.
9. Genton P., et al. Valproic acid. Adverse effect in antiepileptic drugs. Fifth edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2002; 837–51.
10. Harbord M. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents. J Clin Neurosci 2000; 7: 213–6.
11. Levinsohn P. Safety and tolerability of topiramate in children. J Child Neurol 2000; 15: 22–6.
12. Sachdeo R., Reife R., Lim P., et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. Epilepsia 1997; 38: 294–300.
13. Shorvon S., Stefan H. Overview of the Safety of newer antiepileptic drugs. Epilepsia 1997; 38: 45–51.
14. Demir E., Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. Pediatr Neurol 2000; 22: 361–4.
15. Genton P., Bauer J., Duncan S., et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. Epilepsia 2001; 42: 295–304.
16. Tassinari C., Michelucci R., Chauvel P., et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia 1996; 37: 763–8.
17. Brodie M., Johnson F. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. Rev Contemp Pharmacother 1997; 8: 87–122.
18. Verrotti A., Greco R., Matera V., et al. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. Pediatr Neurol 1999; 21: 611–4.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВЕРБАЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНОЗОВ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Для лечения галлюцинаторных расстройств при параноидной шизофрении использованы лечебные приемы, предусматривающие коррекцию сосудистой дистонии в пораженных органах и системах. Проанализированы результаты предложенной терапии, сделаны выводы о целесообразности ее использования.

Ключевые слова: женщины, параноидная шизофрения, псевдогаллюцинации, лечение.

The correction of vascular dystonia in affected organs and systems was used for treatment of hallucinatory disorders in paranoid schizophrenia. We analyzed the results of therapy and concluded its advisability.

Key words: women, paranoid schizophrenia, pseudo hallucinations, the effectiveness of treatment.

М.А.Березовская

Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. В.Ф.Войно-
Ясенецкого



для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Березовская
Марина Альбертовна,**
к.м.н., доцент,
заведующая кафедрой
психиатрии
и наркологии с курсом
ПО КрасГМУ

Адрес: 660022,
г. Красноярск,
ул. П. Железняк, 1-А;
тел.: (391) 246-25-98,
e-mail: mberezovska@
mail.ru

Ш

изофрения занимает первое место среди психозов по распространенности, прогрессивности и тяжести социальных последствий [1–4]. Наиболее часто встречающейся формой является параноидная шизофрения, которая протекает преимущественно с бредовыми и галлюцинаторными расстройствами. При преобладании в клинической картине болезни галлюцинаций (псевдогаллюцинаций) говорят о галлюцинаторном варианте параноидной шизофрении [5]. При этом характерные для данного заболевания изменения личности развиваются относительно медленно. Основной причиной инвалидности у таких больных является малая курабельность галлюцинаторных расстройств [6]. Предпринимаемое в таких случаях врачами увеличение дозировок психофармакологического средства или назначение сразу нескольких препаратов также не всегда бывает эффективным. Более того, такой подход нередко приводит к развитию побочных явлений и осложнений фармакотерапии.

При изучении генеза вербальных обманов восприятия при шизофрении остается актуальным мнение о наличии у больных церебральной дефицитарности [7], сопровождающейся нарушением тонуса сосудов головного мозга и замедлением скорости мозгового кровотока [8]. Скорость кровотока влияет на характер функционирования органа [9]; замедление циркуляции крови вызывает недостаточную перфузию микрососудистой сети, которая является существенным патогенетическим звеном многих патологических процессов. В таком случае использование комплекса лечебных приемов, направленных на восстановление скорости кровотока в головном мозге и основных системах организма, может способствовать уменьшению выраженности патологических изменений.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности использования лечебных приемов, направленных на восстановление скорости кровотока в головном мозге и основных системах организма, в комплексном лечении женщин с галлюцинаторным вариантом параноидной шизофрении.

Исследование проведено на базе стационара Красноярского краевого психоневрологического диспансера № 1 в 2002–2010 гг. В исследование включали женщин, страдающих параноидной шизофренией с преобладанием в клинической картине вербальных псевдогаллюцинаций.

В качестве основных использовались клинико-психопатологический, неврологический и статистический методы исследования. Установление

диагноза «Параноидная шизофрения», определение типа течения данного заболевания проводилось в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. К непрерывно текущей шизофрении (F 20.00) были отнесены случаи заболевания с постепенным поступательным развитием болезненного процесса. В тех случаях, когда при наличии непрерывно текущего болезненного процесса отмечалось развитие приступов, течение шизофрении определялось как эпизодическое с нарастающим дефектом (F 20.01).

В Центре нейрореабилитации Сибирского клинического центра ФМБА России больным проводилось транскраниальное доплерографическое исследование мозговой гемодинамики методом цветного дуплексного сканирования с использованием медицинского оборудования «Система ультразвуковая VIVID 3 PRO (H45011ES)» (General Electric Medical Systems, США), датчик с частотой 2,25 МГц.

Все больные в течение года получали комплексное лечение, включающее психофармакотерапию и методы, предложенные Я.П. Гиричем [10]. Данные методы включают миорелаксационные приемы и психотерапевтическое воздействие. Миорелаксационные приемы, способствующие расслаблению окружающих и поддерживающих сосуды мышц, положительно влияют на величину просвета и тонус сосудов, восстанавливают тонус сосудов головного мозга, улучшают кровоток в перифокальной зоне и нормализуют функции нейронов [11]. Психотерапия в комплексном лечении шизофрении снижает рецидивирование на 25–30% по сравнению с результатами применения биологических и реабилитационно-средовых методов терапии [12]. Данные приемы способствуют нормализации скорости кровотока в головном мозге и основных системах организма [13]. Это обусловлено опосредованным улучшением состояния тонуса сосудов головного мозга, других органов и систем при помощи миорелаксационных приемов, а также психотерапевтических техник, позволяющих проводить коррекцию эмоциональных нарушений, обусловленных преимущественно психотравмирующими ситуациями периода раннего детства.

Сеансы немедикаментозного лечения проводились один раз в две недели, продолжались и после выписки пациентов из стационара. Всего в течение года каждой пациентке было проведено 22–25 сеансов. В дальнейшем больные наблюдались нами еще в течение 12 месяцев.

Статистические вычисления проводились с помощью пакета программ SPSS 10.0 (SPSS Inc,

США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, их сравнение в независимых выборках выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Всего проанализированы результаты обследования и лечения 114 женщин. Все пациентки были госпитализированы в психиатрический стационар повторно, длительность заболевания варьировала от 2 до 23 лет. Средний возраст больных составил $38,8 \pm 8,5$ лет. У 56 (49,1%) женщин был диагностирован эпизодический с нарастающим дефектом тип течения заболевания, у 58 (50,9%) больных – непрерывный тип течения эндогенного процесса. В группе с эпизодическим течением шизофрении 19 (33,9%) женщин имели II группу инвалидности, 3 (5,4%) пациентки – III группу, у 34 (60,7%) больных инвалидности не было. В группе с непрерывным течением заболевания II и III групп инвалидности были у 40 (69,0%) и 4 (6,9%) женщин соответственно, у 14 (24,1%) пациенток инвалидности не было.

У всех больных не менее 2–3 лет до начала комплексного лечения практически постоянными были вербальные псевдогаллюцинации, преимущественно угрожающего или императивного характера. В ситуациях прекращения приема психотропных препаратов обострялись слуховые обманы восприятия, иногда появлялись зрительные и, редко, обонятельные и вкусовые галлюцинации. Возрастала громкость вербальных и яркость зрительных обманов. Голоса, видения воспринимались как внутри головы, так и вне ее. Фабула бреда определялась преимущественно обманами восприятия, увеличивалось количество психических автоматизмов. Речь шла о формировании синдрома Кандинского–Клерамбо. Даже при регулярном приеме психотропных препаратов полной редукции галлюцинаторных расстройств не наблюдалось, оставались преимущественно слуховые псевдообманы и идеаторные автоматизмы.

В то же время у больных отмечалось снижение продуктивности за счет уменьшения объема и качества выполнения функций. Требовались волевое напряжение и внешняя поддержка для выполнения бытовых обязанностей, решения текущих проблем. Отмечались нарушения пластики движений, двигательные стереотипии, выявлялись несоответствия между сюжетом разговора, мимикой и пантомимикой. Это явилось основанием отметить негативные изменения в волевой сфере психической деятельности у пациенток.

Женщины мало обращали внимание на свой внешний вид, отличались физической инертностью. Время предпочитали проводить в бездельи или занимались непродуктивной, не требующей физических или интеллектуальных усилий деятельностью. В то же время у них отмечались проявления сензитивности, неадекватности эмоций по направленности и масштабу, нередко с элементами парадоксальности. Эти проявления были расценены как негативные нарушения в эмоциональной сфере психической деятельности.

При продолжительных беседах выявлялась склонность к разговору на общие темы (тенгинциальность мышления), появлялись отдельные или множественные высокопарные выражения (интеллектуализация), эпизодически пациентки высказывали логически незаконченные фразы, что указывало на наличие негативных расстройств и в ассоциативной сфере психической деятельности.

При неврологическом осмотре у больных были выявлены различные неврологические симптомы, которые, однако, не формировали какого-то определенного неврологического синдрома, что дало основание определить их как «рассеянную неврологическую симптоматику».

Транскраниальное доплерографическое исследование мозговой гемодинамики методом цветного дуплексного сканирования было проведено 100 пациенткам. При этом исследовании фиксировались пиковая систолическая, конечная диастолическая линейные скорости кровотока и индекс перифери-

ческого сосудистого сопротивления в передних, средних и задних мозговых артериях. Указанные параметры регистрировались в покое в первые дни госпитализации (при наличии выраженных психотических расстройств). Нормативные данные (контроль) были взяты из работы В.П.Куликова, посвященной изучению результатов цветного дуплексного сканирования в диагностике сосудистых заболеваний [14]. При оценке скоростных параметров кровотока основное внимание уделялось значению пиковой систолической скорости, так как ее изменение является одним из самых чувствительных критериев нарушения кровотока. Результаты транскраниального исследования мозговой гемодинамики у больных параноидной шизофренией женщин представлены в *таблице*. Выявлено замедление скорости кровотока в передних, средних и задних артериях головного мозга и увеличение индекса периферического сосудистого сопротивления в тех же сосудах.

Лечение психотической симптоматики всем больным проводилось по общепринятой схеме с использованием традиционных нейролептиков и атипичных антипсихотиков. На 6–10 день стационарного лечения, после купирования психомоторного возбуждения и проведенного обследования, всем больным в комплексную терапию включались сеансы с использованием лечебных приемов, направленных на нормализацию скорости церебрального кровотока.

Первые заметные результаты были отмечены через 1,5–2 месяца комплексной терапии у 33

Таблица

Гемодинамические показатели в магистральных артериях головного мозга больных параноидной шизофренией по сравнению с нормой

Бассейн	Параметры	Группа 1 (F 20.01), n = 48	Группа 2 (F 20.00), n = 52	Контрольная группа	P ₁₋₂	P _{1-контроль}	P _{2-контроль}
СМА	Vps, см/с	59,4 ± 20,2	65,4 ± 18,6	103 ± 25	0,247	0,001	0,001
	Ved, см/с	31,1 ± 12,0	38,4 ± 12,8	46 ± 12	0,071	0,001	0,001
	RI, усл.ед.	0,60 ± 0,12	0,54 ± 0,08	0,60 ± 0,08	0,008	0,835	0,001
ПМА	Vps, см/с	52,7 ± 13,7	57,1 ± 12,5	115 ± 30	0,073	0,001	0,001
	Ved, см/с	22,5 ± 6,0	24,8 ± 8,8	44 ± 16	0,241	0,001	0,001
	RI, усл.ед.	0,60 ± 0,10	0,59 ± 0,11	0,54 ± 0,01	0,770	0,001	0,002
ЗМА	Vps, см/с	55,7 ± 17,8	59,7 ± 16,7	80 ± 15	0,212	0,001	0,001
	Ved, см/с	26,1 ± 8,8	28,0 ± 9,0	52 ± 9	0,676	0,001	0,001
	RI, усл.ед.	0,59 ± 0,12	0,57 ± 0,11	0,52 ± 0,06	0,535	0,001	0,001

Примечание. СМА – средняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, Vps – пиковая систолическая скорость, Ved – конечная диастолическая скорость, RI – индекс периферического сосудистого сопротивления, F 20.00 – непрерывный тип течения параноидной шизофрении, F 20.01 – эпизодический с нарастающим дефектом тип течения параноидной шизофрении.

(29,0%) пациенток. Из них эпизодическое с нарастающим дефектом течение параноидной шизофрении было у 30 (90,9%) больных, непрерывное течение — у 3 (9,1%). К указанному сроку у всех этих больных редуцировались обманы восприятия, одновременно с этим купировались и другие психические расстройства, в первую очередь сопутствующие нарушения настроения и психические автоматизмы. Больные были спокойны, хорошо спали, отмечали у себя улучшение настроения и нормализацию аппетита. Они в достаточной мере следили за внешним видом, были опрятны и аккуратны. Охотно вступали в контакт, во время бесед были готовы обсуждать актуальные для себя темы, в частности, семейные проблемы, возможность нового трудоустройства или продолжения работы на прежнем месте. Эти женщины активно включались в трудовые процессы внутри отделения, охотно ходили на прогулки.

С момента купирования галлюцинаторной симптоматики больным этой группы было начато снижение дозировок психотропных препаратов, в среднем на 1/4 каждые 2 недели. Состояние пациенток оставалось стабильным, и через 3–3,5 месяца стационарного лечения они были выписаны с рекомендациями приема тех же препаратов в поддерживающих дозировках, которые составляли 1/3–1/4 первоначальных. Одновременно с улучшением психического состояния у этих больных отмечены редукция неврологических проявлений и изменения показателей мозгового кровотока, при этом исследуемые гемодинамические параметры практически приблизились к норме. В этой группе больных эффективность комплексной терапии с использованием лечебных приемов, направленных на восстановление тонуса сосудов головного мозга, была определена как высокая. После выписки из стационара больные продолжали посещать лечебные сеансы, во время которых врач мог оценить состояние пациенток, при необходимости провести коррекцию терапии.

Вторую группу составили 45 больных (39,5%). Из них у 19 (42,2%) женщин диагностирован эпизодический с нарастающим дефектом тип течения параноидной шизофрении, у 26 (57,8%) пациенток — непрерывный тип течения. У этих больных после первых 3–4 месяцев комплексной терапии значительно уменьшилась выраженность галлюцинаторных расстройств, практически прекратились галлюцинации императивного и угрожающего содержания. При этом обычно прекращались психические автоматизмы, сопутствующие галлюцинациям аффективные нарушения, а также катестезические по-

генезу бредовые расстройства (практически не редуцировались только бредовые переживания с явной интерпретативной составляющей их происхождения). Однако уменьшить дозы психотропных препаратов пациенткам второй группы не удавалось. Результаты комплексной терапии у больных этой группы были расценены средней эффективности. Значимого изменения неврологического статуса и гемодинамических показателей здесь не отмечено.

Эффекта не удалось получить у 36 (31,6%) пациенток. Из них эпизодическое течение эндогенного процесса отмечено только у 7 (19,4%) больных, непрерывное течение шизофрении — у 29 (80,6%) женщин. Пациентки этой группы через 2,5–4 месяца комплексной терапии субъективно отмечали улучшение общего самочувствия, настроения, сна, повышение аппетита. Но видимой редукции галлюцинаторных переживаний и сопутствующих им расстройств не произошло. Снизить дозу применяемых нейролептиков также не удавалось. У пациенток с низкой эффективностью лечения не произошло изменений неврологического состояния, а исследуемые скоростные параметры кровотока, как правило, изначально мало отличались от нормы.

Следует отметить, что ни в одном из этих случаев не было отмечено выраженных побочных действий или осложнений от приема антипсихотических препаратов. Как показало проведенное исследование, большинство больных не отказались от длительной (год и более) комплексной терапии. При этом и приверженность к психофармакотерапии у них была высокой. Ни одна из женщин этой группы за два года лечения и наблюдения не потеряла работу, не была переведена на инвалидность. Одна больная сменила место службы, но устроилась работать по специальности. Две женщины, длительное время не работающие, но не имеющие группы инвалидности, вновь начали трудиться. Одна студентка окончила вуз и работает по специальности. Таким образом, трудовую адаптацию больных этой группы можно считать хорошей.

Произошли изменения и в семейном положении некоторых больных. Часть из них отмечали улучшение взаимоотношений в семьях. Родственники подтверждали эти сведения, говорили о большей активности пациенток, заинтересованности домашними проблемами. К семи пациенткам возвратились мужья, восстановились семьи. Улучшение психического состояния и социального функционирования вызывало доверие к врачу, согласие следовать его советам и требованиям, благодаря чему повышался комплаенс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия больных параноидной шизофренией с преобладанием в клинической картине вербальных псевдогаллюцинаций, предусматривающая коррекцию сосудистой дистонии в пораженных органах и системах, привела к улучшению клинического состояния и социального функционирования в 68% случаях. Учитывая, что не менее 2–3 лет до начала комплексного лечения у всех женщин вербальные псевдогаллюцинации преимущественно угрожающего и императивного (приказывающего) характера были практически постоянными, полученные результаты дают основание считать перспективной разработку данного направления в комплексном лечении больных с галлюцинаторным вариантом параноидной шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. М., 2010; 276.
2. Jibson M.D., Glick I.D., Tandon R. Schizophrenia and other psychotic disorders. Focus 2004; 2: 17–30.
3. Bellack A.S. Scientific and consumer models of recovery in schizophrenia: concordance, contrasts, and implications. Schizophr Bull 2006; 32(3): 432–42.
4. Kreczmanski P., Heinsen H., Mantua V., et al. Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. Brain 2007; 130: 678–92.
5. Руководство по психиатрии. Т. 2. Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999; 407–555.
6. Наджаров В.А. Шизофрения. Формы течения. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972; 16–76.
7. Сумароков А.А. Соматогенные и психосоциальные факторы при шизофрении. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Томск, 2002; 28.
8. Кутько И.И., Рачкаускас Г.С., Петруня А.М. и др. Микрогеодинамические нарушения и уровень ЦИК у больных с непрерывно-прогредиентным вариантом течения шизофрении / История Сабуровой дачи: сб. науч. работ Укр. НИИ клин. и эксперимент. неврологии и психиатрии и Харьковской гор. клин. психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи). Харьков, 1996. Т. 3; 250–2.
9. Гирич Я.П., Сумароков А.А. Вегетососудистая дистония: взгляд психотерапевта на проблему. Консилиум 1999; 7(10): 59–61.
10. Гирич Я.П. Возможности противостояния врачей непрофессиональным «целителям» при лечении психосоматических болезней. Красноярск, 1992; 56.
11. Meyer G. Wenn das glucksspiel zum droge wird. Artz Prax 1984; 97: 2961–8.
12. Вид В.Д. Психотерапия шизофрении. СПб.: Питер, 2001; 432.
13. Березовская М.А. Психотерапевтическая программа в комплексной терапии больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами: учебно-методическое пособие для послевузовской подготовки врачей. Красноярск, 2011; 62.
14. Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. Новосибирск, 1997; 156.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

2. Статья печатается на компьютере через 2,0 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А 4. Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,0 см, правое – 2,0 см. В редакцию направляются два экземпляра рукописи на бумажном носителе и дискета (файл статьи можно отправить по электронной почте, уведомив редакцию об этом по телефону).

3. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

4. В начале первой страницы указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), полное название учреждения, город, страна. Обязательно акцентируется внимание на том, в каком учреждении работает каждый из авторов.

5. Статья должна быть собственноручно написана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес (для рассылки авторского экземпляра), телефон, факс и адрес электронной почты (при ее наличии).

6. Объем статей: не более 10 страниц – для оригинальной, 15 – для лекции и обзора литературы, 6 страниц – для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждения, выводы (заключение). Отдельно прилагается краткое резюме (не более 250 слов). В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 4 слов.

Все страницы должны быть пронумерованы.

7. К статье может прилагаться иллюстрированный материал в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в распечатанном виде. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически. Количество таблиц и рисунков должно быть не более пяти. Таблицы должны содержать сжатые необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером и названием. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков – под ними. При предоставлении иллюстраций в электронном виде диаграммы и графики должны быть в редакторах Word и Excel, рисунки и фотографии могут быть представлены

в электронном виде, записанные в программе Adobe Photoshop (расширение файла .tif и с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм)), либо на бумаге с максимально четким изображением. На обороте рисунка ставятся его номер, фамилия автора и название статьи. На отдельном листе предоставляется список подписей к рисункам.

8. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны активная субстанция, коммерческое название, фирма-производитель; необходимо, чтобы все названия и дозировки были тщательно выверены.

9. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором (не по алфавиту), напечатанный на отдельном листе через 2,0 интервала. В списке литературы указываются при цитируемости книги – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания. Ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов четыре и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (первая и последняя). В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

10. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 20 источников, в обзорах литературы – не более 50. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи порядковые номера даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком литературы.

11. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных работ или статей, направленных для публикации в другие издания.

12. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления публикуемых материалов и адаптации их по рубрикам журнала.

13. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Статьи следует направлять по адресу:

127473 Москва, а/я 82,

или привозить в редакцию по адресу:

г. Москва, ул. Достоевского, д. 31-33, 7 этаж

Телефон: 8 (499) 972-9612

E-mail: redaktorPJZ@yandex.ru