

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



**Научное общество
по проблемам
женского здоровья**



**Российское
кардиологическое
общество**

Журнал
«Проблемы женского
здоровья»
зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору за соблюде-
нием 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

Е.И. Асташкин, д.м.н., проф.
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, 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.
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.
Ййеш Миклош (Венгрия)
Yves Cottin, проф. (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH



**Society
of women's health
problems**



**Russian
Society
of Cardiology**

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
E.I. Astashkin, PhD, prof
Yu.B. Belousov, RAMS corresponding member, prof.
V.Yu. Bogachev, 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.
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.
Ilyes Miklos (Hungary)
Yves Cottin, prof. (France)

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

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина, С.Д. Ошорова, Е.Р. Латыпова*
Гемодинамические и метаболические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и ожирением..... 5
- А.В. Стародубова, О.А. Кисляк*
Возможности антигипергликемической терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом..... 11
- М.Е. Евсевьева, В.А. Аксененко, К.Д. Павлов, О.В. Сергеева*
Некоторые особенности суточного мониторирования артериального давления беременных с учетом конституционально-наследственных особенностей..... 18
- Н.Ю. Шимохина, М.М. Петрова, А.А. Савченко, М.С. Пилюгина, И.К. Чижикова, М.В. Килина, Н.В. Шкор*
Гендерные аспекты тревожно-депрессивных расстройств и системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом..... 24
- Н.В. Красникова, Г.Н. Шеметова*
Коморбидная патология у женщин в климактерическом периоде..... 31
- Е.Ю. Майчук, О.Л. Гумина*
Оценка болевого восприятия и психологического статуса пациенток с различной длительностью течения ишемической болезни сердца..... 36
- М.Р. Сапронова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Похабов*
Гендерная характеристика болезни Паркинсона в закрытом административно-территориальном объединении Железнодорожск..... 46
- ЛЕКЦИЯ**
- Е.Ю. Еремина*
Клинические «маски» патологии билиарного тракта..... 52
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
- С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, И.М. Кузьмина, М.В. Голимиц*
Универсальная комбинированная антигипертензивная терапия: мечты и возможности в преодолении парадокса, связанного с ожирением..... 62
- А.В. Донцов*
Патогенетические особенности развития метаболического синдрома у женщин..... 69
- О.В. Парамонова, Е.Г. Коренская, А.С. Трофименко, И.А. Зборовская*
Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте: современные воззрения на патогенез и клинические проявления..... 74
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- В.Н. Ларина, Е.В. Кудина, О.О. Бережная*
Синкопальные состояния: взгляд на проблему дифференциальной диагностики..... 81

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>T.E.Morozova, T.B.Andruschishina, S.D.Oshorova, E.R.Latyypova</i> Hemodynamic and metabolic effects of ACE inhibitor zofenopril in men and women with hypertension and obesity	5
<i>A.V.Starodubova, O.A.Kislyak</i> Possibilities of antihyperglycemic therapy for menopausal women with metabolic syndrome	11
<i>M.E.Evseveva, V.A.Aksenenko, K.D.Pavlov, O.V.Sergeeva</i> Daily monitoring of blood pressure in pregnant women, subject to constitutional and INHERITED manifestations of connective tissue dysplasia	18
<i>N.Yu.Shimohina, M.M.Petrova, A.A.Savchenko, M.S.Pilyugina, I.K.Chizhikova, M.V.Kilina, N.V.Shkor</i> Gender aspects of anxiety and depressive disorders, and hemostasis in patients acute coronary syndrome	24
<i>N.V.Krasnikova, G.N.Shemetova</i> Comorbid pathology in women in menopause	31
<i>E.Yu.Maychuk, O.L.Gumina</i> Assessment of paon percepton and psychological status of patients with different lenght current CHD	36
<i>M.R.Sapronova, N.A.Shnayder, D.V.Pohabov</i> Gender characteristics of Parkinson's disease closed administrative territorial associations Zheleznogorsk	46
LECTURES	
<i>E.Yu.Eremina</i> Clinical «mask» of pathology biliary tract	52
REVIEWS	
<i>S.R.Gilyarevsky, VA Orlov, I.M.Kuzmina, M.V.Golshmid</i> Universal combination antihypertensive therapy: the dreams and possibilities to overcome the paradox that associated with obesity	62
<i>A.V. Dontcov</i> Pathogenetic features of metabolic syndrome in women	69
<i>O.V.Paramonova, E.G.Korenskaya, A.S.Trofimenko, I.A.Zborovskaya</i> Polycystic ovary syndrome in reproductive age: modern views the pathogenesis and clinical manifestations	74
CLINICAL CASE	
<i>V.N.Larina, E.V.Kudina, O.O.Berezhnaya</i> Syncope: a look at the problem of differential diagnosis	81

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЗОФЕНОПРИЛА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Поскольку артериальная гипертензия (АГ) протекает в рамках метаболического синдрома (МС) чаще у женщин, чем у мужчин, то целесообразным представляется изучение потенциально возможных фармакологических различий воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на женщин и мужчин. **Цель:** изучение гемодинамических и метаболических эффектов ИАПФ зофеноприла у мужчин и женщин с АГ и ожирением. **Методы:** открытое проспективное нерандомизированное исследование по оценке уровня адипокинов у 61 больного АГ I–III степени в сочетании с ожирением (мужчин 34, женщин 27 человек) в возрасте от 29 до 70. Уровни лептина, адипонектина и эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Группу лабораторного контроля при оценке уровня лептина, адипонектина и эндотелина 1 составили 20 больных с АГ и нормальной массой тела. Гемодинамические и метаболические эффекты зофеноприла (Зокардис, Берлин-Хеми) на фоне 12-недельной монотерапии оценивали у 32 больных. **Результаты:** У женщин по сравнению с мужчинами имеет место более значимое повышение уровня лептина ($p < 0,01$), при этом его уровень у женщин до и после менопаузы достоверно не различался ($p = 0,71$). Концентрация адипонектина также была достоверно ниже у мужчин ($p = 0,02$), у курящих пациентов ($p = 0,008$) и у женщин до менопаузы ($p = 0,001$). ИАПФ зофеноприл в суточной дозе 30–45 мг обеспечивает значимое позитивное влияние на суточный профиль АД и устраняет негативные эффекты, связанные с повышенной активностью адипокинов у больных АГ в сочетании с ожирением независимо от пола. По влиянию на уровень лептина зофеноприл имеет преимущества у женщин по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, адипокины, лептин, адипонектин, эндотелин, эндотелиальная дисфункция, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИАПФ, зофеноприл, Зокардис®.

Because arterial hypertension (AH) takes place in the framework of the metabolic syndrome (MS) more frequently in women than in men, it is reasonable to examine the potential impact of differences in the pharmacological inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for women and men. **Objective:** To study the hemodynamic and metabolic effects of ACE inhibitor zofenopril in men and women with hypertension and obesity. **Methods:** An open, prospective, non-randomized study to assess the level of adipokines in 61 patients of hypertension I–III degree in combination with obesity (men 34, female –27). Leptin, adiponectin, and endothelin-1 in the serum were determined by enzyme immunoassay. Laboratory control group when assessing the level of leptin, adiponectin, and endothelin-1 consisted of 20 patients with hypertension and normal weight. Hemodynamic and metabolic effects of zofenopril (Zokardis, Berlin-Chemie) due to a 12-week monotherapy was evaluated in 32 patients. **Results:** In women than men have a more significant increase in the levels of leptin ($p < 0.01$), while the level in women before and after menopause did not differ ($P = 0.71$). The concentration of adiponectin was also significantly lower in men ($p = 0.02$) in smoking patients ($p = 0.008$) and women before menopause ($p = 0.001$). ACE inhibitor zofenopril in a daily dose of 30–45 mg provides significant positive effect on circadian blood pressure profile and eliminates the negative effects associated with increased activity of adipokines in hypertensive patients with obesity, regardless of gender. The effect on leptin levels zofenopril has advantages in women compared with men.

Key words: women, arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome, adipokines, leptin, adiponectin, endothelin, endothelial dysfunction, antihypertensive therapy, ACE inhibitors, zofenopril.

Т.Е. Морозова
Т.Б. Андрущишина
С.Д. Ошорова
Е.Р. Латыпова
ГБОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздрава России

✉ для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Морозова
Татьяна Евгеньевна —
д.м.н., профессор, заве-
дующая кафедрой кли-
нической фармакологии
и фармакотерапии
ФППОВ
Адрес: 119991, Москва,
ул. Б. Трубецкая, 8,
стр. 2
тел. (499) 248-75-44
e-mail: tetorozova@
gmail.com

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации, как и во всех странах с развитой экономикой, является одной из актуальных медико-социальных проблем. По результатам эпидемиологического исследования в 2006 г. в России распространенность АГ составляла 39,5%, лечились 59,4%, а эффективно лечились только 21,5% больных [1]. Одна из причин недостаточной эффективности лечения АГ — наличие сопутствующих заболеваний и состояний, среди которых ожирение занимает одну из лидирующих позиций. При индивидуализированном выборе фармакотерапии у больных АГ в сочетании с ожирением большое значение имеет не только антигипертензивная эффективность и возможности органопротекции, но и способность лекарственных средств влиять на имеющиеся у таких больных метаболические нарушения и воздействовать на активность гормонов жировой ткани [2].

В настоящее время жировая ткань признана крупнейшим эндокринным органом [3–5], секретирующим широкий спектр биологически активных веществ, названных адипокинами, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентность и пр. Среди них и провоспалительные цитокины, и ангиотензиноген, и гор-

моны, такие как лептин, резистин, оментин, инсулин др. Большинство из них оказывает негативные кардиометаболические эффекты, в частности интерлейкин-6 способствует образованию С-реактивного белка, независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений; ангиотензиноген в немалой степени способствует развитию АГ и сердечной недостаточности. Повышение уровня таких адипокинов, как лептин, фактор некроза опухолей- α , ингибитор активатора плазминогена-1, интерлейкин-1 β способствуют формированию провоспалительного статуса. Напротив, уровень адипонектина, который выступает в качестве ингибитора воспалительного процесса, снижен у лиц с ожирением. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что низкий уровень адипонектина дополнительно способствует развитию ассоциированных с ожирением состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность и воспаление [6–8].

Препаратами выбора у таких больных могут быть ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), применение которых в данной ситуации патогенетически обосновано и определяется высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АГ, ожирении и инсулинорезистентности [9, 10]. В связи с этим представляется важным оценивать не только антигипертензивную эффективность лекарственных средств, но и их влияние на содержание адипокинов.

Наш опыт изучения зофеноприла у больных АГ с метаболическим синдромом свидетельствует о наличии у этого препарата влияния на уровни адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [9]. Поскольку АГ протекает в рамках метаболического синдрома чаще именно у женщин, чем у мужчин, то также целесообразным представляется изучение потенциально возможных фармакологических различий воздействия ИАПФ на женщин и мужчин.

Известно, что эстрогены оказывают влияние на уровень ангиотензина II в плазме посредством механизма обратной связи. Женщины в пременопаузе демонстрируют меньшую активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), чем женщины в постменопаузе. Ряд авторов связывают кардиопротективный эффект эндогенных эстрогенов с эффектом снижения активности РААС. При этом не установлено, изменяют ли эти гормональные влияния эффективность терапии ингибиторами АПФ.

Цель исследования — оценить влияние ингибитора АПФ зофеноприла на уровень АД, уровень адипокинов у больных АГ в сочетании с ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место проведения: кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. **Дизайн исследования:** открытое проспективное нерандомизированное.

Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика участников

Критериями включения больных в исследование были:

1. письменное информированное согласие на участие в исследовании;
2. эссенциальная АГ (офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.);
3. ожирение или избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²);
4. возраст ≥ 18 лет.

Критериями, исключающими участие больных в исследовании, являлись:

1. симптоматическая АГ;
2. тяжелые осложнения АГ (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда) в течение последних 6 месяцев до включения в исследование;
3. нарушения ритма сердца, требующие постоянной антиаритмической терапии;
4. сахарный диабет (глюкоза плазмы крови натощак ≥ 7 ммоль/л и/или через 2 ч после пероральной нагрузки 75 г глюкозы либо при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л);
5. тяжелые нарушения функции печени, почек;
6. наличие противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ (ангионевротический отек, связанный с приемом ингибиторов АПФ, в анамнезе; порфирия; беременность, лактация (грудное вскармливание); повышенная чувствительность к зофеноприлу или другим ингибиторам АПФ).

Таким образом, в исследование был включен 61 больной (34 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 29 до 70 лет с АГ I–III степени (по классификации РМОАГ/ВНОК, 2008) в сочетании с избыточной массой тела или ожирением I–III степени (по классификации ВОЗ, 1997). Характеристика включенных больных приведена в *табл. 1*.

Терапия

32 больных принимали зофеноприл (Зокардис®, «Берлин-Хеми») в виде монотерапии. Начальная доза препарата составляла 15–30 мг один раз в день. При недостаточном антигипертензивном эффекте

Таблица 1
Клиническая характеристика больных АГ
в сочетании с ожирением (n = 61), M ± σ

Характеристики	Показатели
Мужчины, абс. (%)	34 (55,7)
Женщины, абс. (%)	27 (44,3)
Средний возраст, годы	51,6 ± 9,8
ИМТ, кг/м ²	34,3 ± 4,8
ОТ, см	109,5 ± 10,9
САД, мм рт.ст.	150,2 ± 14,6
ДАД, мм рт.ст.	92,1 ± 10,8
АГ, абс. (%)	
I степени	27 (44,3)
II степени	28 (45,9)
III степени	6 (9,8)
ЧСС, уд./мин	74,3 ± 10,4
Избыточная масса тела, абс. (%)	9 (14,8)
Ожирение, абс. (%)	
I степени	26 (42,6)
II степени	19 (31,1)
III степени	7 (11,5)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,35 ± 0,69
Нарушения углеводного обмена, абс. (%)	36 (59,0)
Дислипидемия, абс. (%)	55 (90,2)
Общий ХС, ммоль/л	5,69 ± 1,17
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23 ± 0,38
ТГ, ммоль/л	2,04 ± 1,29
Креатинин сыворотки крови, мг/дл	0,97 ± 0,24
Калий сыворотки крови, мэкв/л	4,2 ± 0,7

дозу зофеноприла увеличивали до 45–60 мг/сут. Длительность лечения составила 12 недель.

Оценка эффективности лечения

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисного измерения артериального давления (АД) и суточного мониторирования АД (СМАД). Мониторирование АД проводили неинвазивным регистратором BR 102 (Schiller, Швейцария) в течение 24 ч. Интервал измерений составлял 15 минут днем и 30 минут ночью. Оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, степень ночного снижения САД и ДАД, тип суточного профиля.

Качество жизни пациентов на момент обследования оценивали при помощи стандартизированной анкеты «Качество жизни у больных гипертонической болезнью», адаптированной с GQI (The Goeteborg quality of life Instrument), по которой пациенты могли набрать от 15 (симптомов нет) до 75 (симптомы присутствуют постоянно) баллов; а также по второй час-

ти опросника EuroQoL, которая представляет собой визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) от 0 до 100 мм, где 0 и 100 соответствуют самому плохому и самому лучшему состоянию здоровья, по мнению пациента (ВАШ EQ-5D). Опросник и ВАШ заполнялись пациентами самостоятельно, без участия врача.

Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностического набора Leptin ELISA, DBC для лептина и набора Human Adiponectin ELISA, Biovendor для адипонектина. С целью оценки функции эндотелия определяли **уровень эндотелина-1** методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin (1-21), Biomedica Gruppe.

Группу лабораторного контроля при оценке уровня лептина, адипонектина и эндотелина I составили 20 больных с АГ и нормальной массой тела ($18,5 < \text{ИМТ} \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$).

Статистическая обработка

Результаты исследований обработаны с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Для показателей с негауссовским распределением количественные показатели представлены в виде медианы и процентилей $Me (25; 75)$ (Me – медиана, 25, 75 – 25-й и 75-й процентиль). Сравнение количественных показателей проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна-Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адипокины и эндотелин-1 у больных АГ в сочетании с ожирением

У больных АГ в сочетании с ожирением исходный уровень лептина составил 20,3 (13,4; 38,4) нг/мл и статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе контроля – 9,5 (3,2; 22,3) нг/мл ($p = 0,003$). Концентрация адипонектина составила 9,0 (5,9; 12,2) мкг/мл, что ниже аналогичного показателя в группе контроля 12,6 (6,5; 20,9) мкг/мл ($p = 0,08$). Исходный уровень эндотелина-1 составил 0,38 (0,25; 0,89) фмоль/мл, что превышает нормальные показатели – 0,26 фмоль/мл ($p = 0,001$) и данные, полученные в группе контроля – 0,30 (0,25; 0,59) фмоль/мл ($p = 0,044$).

Был проведен отдельный индивидуальный анализ активности адипокинов и маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 у разных кате-

горий пациентов в зависимости от дополнительных факторов риска. Так, отдельно проанализированы показатели у мужчин и женщин, у курящих и некурящих пациентов, у больных с различными нарушениями углеводного обмена и пр. (табл. 2).

Индивидуальный анализ показал, что имеются значимые гендерные различия прежде всего в отношении активности лептина ($p < 0,01$). Активность лептина у женщин до и после менопаузы достоверно не различалась ($p = 0,71$). У курящих больных по сравнению с некурящими лицами уровень лептина был достоверно более низким. Возможно, это связано с преобладанием в обследованной группе курящих лиц мужского пола (мужчины/женщины – 17/7), у которых уровень лептина достоверно ниже, чем у женщин.

Концентрация адипонектина была достоверно ниже у мужчин, у курящих пациентов и у женщин до менопаузы.

При исходно повышенной активности эндотелина-1 в целом у больных АГ с ожирением по сравнению с группой контроля достоверных различий у мужчин и женщин не было. Наличие менопаузы также не оказывало влияния на активность эндотелина 1.

Влияние зофеноприла на качество жизни и параметры гемодинамики больных АГ в сочетании с ожирением

Как было указано выше, больным АГ в сочетании с ожирением назначали ИАПФ зофеноприл. Этот препарат содержит сульфгидрильную группу, являющуюся активным лигандом цинка, что усиливает силу связывания его с активным центром

АПФ и в целом повышает активность ингибитора. В экспериментальных исследованиях были доказаны ангиопротективные, кардиопротективные и антиатеросклеротические свойства зофеноприла, обусловленные увеличением активности оксида азота, снижением показателей оксидативного стресса эндотелия. Зофеноприл используется в клинической практике более 10 лет и имеет большую доказательную базу. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность раннего и длительного применения зофеноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [11–15].

Результаты нашего исследования показали, что на фоне лечения зофеноприлом целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 72% больных. По данным СМАД средние показатели САД снизились на 7,5 мм рт. ст., ДАД на 5,0, средненочные на 8,0 и 4,0 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). Кроме того, достоверно снизились показатели индекса времени гипертонической нагрузки во все временные интервалы (день, ночь, сутки) ($p < 0,05$). Отмечено также улучшение суточного профиля АД – количество больных с нормальным суточным профилем увеличилось на 20,7%, а с нарушениями суточного профиля уменьшилась на 14,9% («non-dipper») и на 7,6% («night-peaker») (рис. 1).

Также улучшились показатели, характеризующие качество жизни больных (табл. 3). Так, средний балл по анкете «Качество жизни у больных ги-

Таблица 2

Активность лептина, адипонектина и эндотелина-1 у больных АГ в сочетании с ожирением до лечения, Me (25; 75 процентиль)

Группа больных	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	Эндотелин-1, фмоль/мл
В целом по группе ($n = 61$)	20,3 (13,4; 38,4)	9,0 (5,9; 12,2)	0,38 (0,25; 0,89)
Контрольная группа ($n = 20$)	9,5 (3,2; 22,3)	12,6 (6,5; 20,9)	0,30 (0,25; 0,59)
p	0,003	0,08	0,044
Мужчины ($n = 34$)	15,8 (8,9; 21,4)	7,6 (5,5; 10,7)	0,39 (0,26; 0,88)
Женщины ($n = 27$)	35,8 (22,7; 55,1)	10,7 (7,6; 14,1)	0,38 (0,24; 1,26)
p_1	<0,01	0,02	нд
Женщины до менопаузы ($n = 8$)	34,9 (21,5; 47,2)	6,4 (4,5; 9,8)	0,34 (0,22; 0,75)
Женщины после менопаузы ($n = 19$)	37,8 (22,7; 56,6)	12,1 (10,1; 15,8)	0,38 (0,25; 1,11)
p_2	нд	0,001	нд
Курящие ($n = 24$), муж – 17, жен – 7	18,1 (12,1; 27,7)	7,4 (4,7; 10,5)	0,89 (0,28; 1,41)
Некурящие ($n = 37$), муж – 17, жен – 20	27,0 (18,0; 48,8)	10,0 (7,4; 13,9)	0,29 (0,25; 0,48)
p_3	0,04	0,008	0,008

Примечание: Статистическая достоверность различий: p – по сравнению с контрольной группой; p_1 – по сравнению с мужчинами, p_2 – по сравнению с женщинами до менопаузы; p_3 – по сравнению с некурящими.

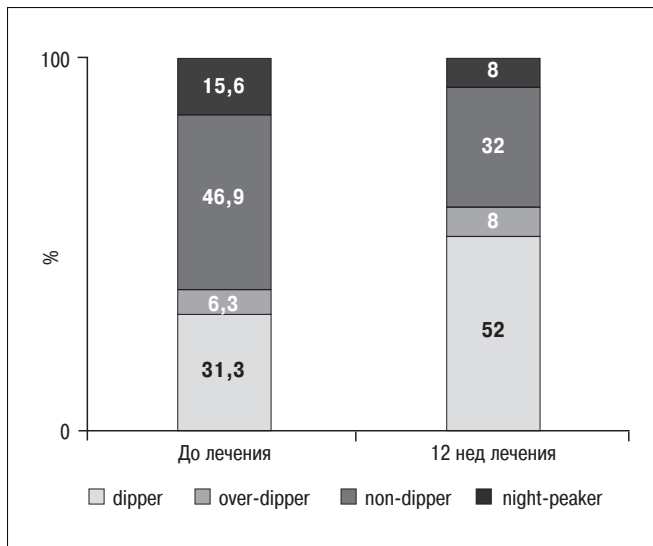


Рисунок 1. Влияние зофеноприла на суточный профиль АД у больных АГ в сочетании с ожирением по данным СМАД через 12 недель лечения

Таблица 3

Динамика качества жизни у больных АГ с ожирением ($n = 32$) под влиянием лечения зофеноприлом в течение 12 недель, $M \pm \sigma$

Показатель	До лечения	Через 12 недель	p
Суммарный балл по опроснику	$27,5 \pm 8,6$	$21,4 \pm 11,9$	0,002
Общее самочувствие (ВАШ), мм	$66,6 \pm 18,1$	$74,8 \pm 13,9$	0,014
Самочувствие в связи с АГ (ВАШ), мм	$69,5 \pm 18,1$	$76,5 \pm 13,3$	0,004

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

пертонической болезнью», свидетельствующий о выраженности симптомов, уменьшился с $27,5 \pm 8,6$ до $21,4 \pm 11,9$ ($p = 0,002$); оценка общего самочувствия по ВАШ-«термометру» достоверно увеличилась с $66,6 \pm 18,1$ до $74,8 \pm 13,9$ мм ($p = 0,014$), улучшилась оценка самочувствия в связи с наличием АГ с $69,5 \pm 18,1$ до $76,5 \pm 13,3$ мм ($p = 0,004$).

Влияние зофеноприла на активность адипокинов и эндотелина-1 у больных АГ в сочетании с ожирением

При индивидуализированном выборе фармакотерапии у больных АГ в сочетании с ожирением большое значение имеет не только антигипертензивная эффективность и возможности органопroteкции, но и способность лекарственных средств влиять на имеющиеся у таких больных метаболические нарушения и воздействовать на активность

гормонов жировой ткани (адипокинов, эндотелинов и пр.).

Под влиянием зофеноприла выявлено достоверное снижение уровня лептина как у мужчин, так и у женщин (рис. 2). В то же время уровень адипонектина достоверно изменился только у женщин (рис. 3). Динамика активности у мужчин не достигла статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к повышению его уровня. Отмечено также снижение активности эндотелина-1 с $0,38$ ($0,25; 1,03$) до $0,34$ ($0,14; 0,88$) ($p < 0,05$), сопоставимое по выраженности у мужчин и у женщин.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о том, что жировая ткань является комплексной эн-

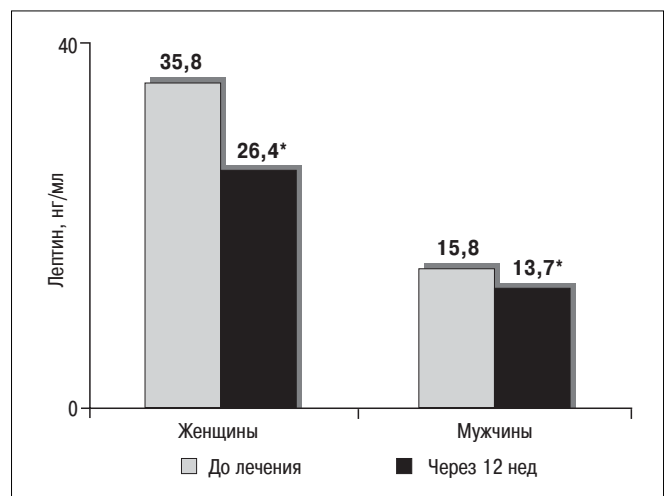


Рисунок 2. Влияние зофеноприла на уровень лептина у больных АГ в сочетании с ожирением

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями).

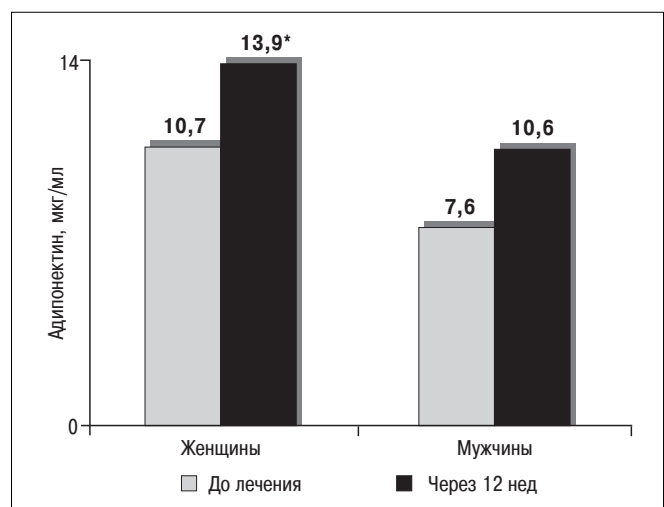


Рисунок 3. Влияние зофеноприла на уровень адипонектина у больных АГ в сочетании с ожирением

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями).

докринной железой, регулирующей гомеостаз и метаболизм вследствие образования многочисленных биологически активных веществ [16–18]. Важными представляются данные, свидетельствующие о том, что у женщин с АГ имеет место более выраженное повышение уровня адипокинов, чем у мужчин, в частности это касается прежде всего уровня лептина. Также с практической точки зрения представляют интерес и данные о том, что ИАПФ зофеноприл обеспечивает значимое позитивное влияние на суточный профиль АД и устраняет негативные эффекты, связанные с повышенным уровнем адипокинов, независимо от пола, а по влиянию на уровень лептина у женщин он даже имеет преимущества по сравнению с мужчинами.

ВЫВОДЫ

1. У больных АГ I–III степени в сочетании с избыточной массой тела или ожирением имеет место повышение концентрации лептина наряду со снижением уровня адипонектина, а также повышение уровня маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1.

2. Ингибитор АПФ зофеноприл в суточной дозе 30–45 мг обеспечивает значимое позитивное влияние на суточный профиль АД и устраняет негативные эффекты, связанные с повышенной активностью адипокинов у больных АГ в сочетании с ожирением независимо от пола.

ЛИТЕРАТУРА

- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 4: 45–50.
- Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.
- Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертония*. 2009; 15 (3): 309–14.
- Berg AN, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2005; 96 (9): 939–49.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (5): 91–9.
- Haynes W.G. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Experimental Physiology*. 2005; 90 (5): 683–8.
- Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *The American Journal of Hypertension*. 2001; 14: 103–15.
- Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55: 1537–45.
- Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Ошорова С.Д. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. *Лечащий врач*. 2011; 2: 11–5.
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А. и др. Ожирение и артериальная гипертония. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 8 (1): 88–98.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 332(2): 80–5.
- Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *The American Journal of Hypertension*. 2003; 145: 80–7.
- Borghi C., Ambrosioni E. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *The American Journal of Hypertension*. 2007; 153 (3): 445.
- Borghi C., Arrigo FG Cicero, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Journal of Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4 (3): 665–71.
- Борджи К., Амбросиони Е., Ново С. и др. Сравнение терапии зофеноприлом и рамиприлом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда: результаты европейского многоцентрового рандомизированного, двойного слепого исследования в параллельных группах (SMILE 4). *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4 (96): 5–13.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. *Проблемы женского здоровья*. 2008; 3 (4): 23–33.
- Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Каронова Т.Л. и др. Влияние терапии моксонидином на уровень лептина, показатели липидного и углеводного обмена, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом в постменопаузе. *Проблемы женского здоровья*. 2010; 5(2): 22–7.
- Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень лептина и Q223R полиморфизм гена рецептора лептина у пациентов с абдоминальным ожирением. *Проблемы женского здоровья*. 2010; 5(2): 28–34.

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Цель — оценить динамику компонентов менопаузального метаболического синдрома (МС) при терапии антигипергликемическими препаратами. **Материал и методы.** В открытое 12-недельное сравнительное рандомизированное исследование были включены 33 пациентки с МС в раннем постменопаузальном периоде с нарушениями углеводного обмена и/или инсулинорезистентностью, подписавшие информированное согласие в возрасте, от 48 до 60 лет ($56 \pm 3,84$ лет). Случайным образом были составлены группы больных для назначения антигипергликемических препаратов: акарбоза (18 пациенток) и метформин (15 пациенток). **Результаты.** Назначение антигипергликемического препарата акарбоза в суточной дозе 150 мг в течение 12 недель у женщин с менопаузальным МС привело в целом по группе к достоверному уменьшению массы тела и абдоминального ожирения (ИМТ, ОТ и ОБ), снижению уровня АД, инсулина и С-пептида натощак, С-пептида через 2 часа после нагрузки. Назначение антигипергликемического препарата метформин в суточной дозе 850 мг в течение 12 недель у женщин с менопаузальным МС привело в целом по группе к достоверному уменьшению массы тела и абдоминального ожирения (ИМТ, ОТ и ОБ, ОТ/ОБ), снижению уровня АД, глюкозы, инсулина и С-пептида через 2 часа после нагрузки, а также к снижению уровня гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, улучшению суточного профиля АД. **Выводы.** Антигипергликемические препараты (метформин и акарбоза) могут быть использованы для коррекции компонентов МС у женщин в раннем менопаузальном периоде.

Ключевые слова: женщины, менопаузальный метаболический синдром, ожирение, нарушения углеводного обмена, глюкозолерантный тест, инсулинорезистентность, инсулин, акарбоза, метформин, С-пептид, НОМА-индекс.

Objective: To assess the dynamics of the components of menopausal metabolic syndrome (MS) in the treatment of anti-hyperglycemic agents. **Material and methods.** In an open 12-week, randomized, comparative study included 33 patients with MS in early postmenopausal women with impaired glucose metabolism and / or insulinorezisten toast, signed informed consent at the age of 48 to 60 years ($56 \pm 3,84$ years). Were randomly divided into groups of patients for the purpose of antihyperglycemic drugs: acarbose (18 patients) and metformin (15 patients). **Results:** Appointment of antihyperglycemic drug acarbose at a daily dose of 150 mg for 12 weeks in women with menopausal MS resulted in the whole group to a significant decrease in body weight and abdominal obesity (BMI, OTI ON), lower blood pressure, insulin and C-peptide fasting C-peptide in 2 hours after loading. Appointment of antihyperglycemic drug metformin in a daily dose of 850 mg for 12 weeks in women with menopausal MS resulted in the whole group to a significant decrease in body weight and abdominal obesity (BMI, OT and OB, OT / OB), and reduce blood pressure, glucose, insulin and C-peptide in 2 hours after loading, and also to reduce the level of glycosylated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, and improve circadian blood pressure. **Conclusions.** Antihyperglycaemic agents (acarbose and metoformin) can be used for correcting the components of MS in women in early menopausal.

Key words: women, menopausal metabolic syndrome, obesity, carbohydrate metabolism, glucose tolerance test, insulin resistance, insulin, acarbose, metformin, C-peptide, HOMA-index.

А.В. Стародубова,
О.А. Кисляк
ГБОУ ВПО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава РФ»,
Москва

✉ Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Стародубова
Антонина Владимировна,
к.м.н., ассистент
кафедры госпитальной
терапии №2 лечебного
факультета ГОУ ВПО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: 115516, Москва,
ул. Бакинская, 26
Тел.: (495) 321-46-12
e-mail: antoninastarodubova@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у женщин в постменопаузе [1]. Наряду с процессом старения, артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска и способствует увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин в постменопаузе. Высокую распространенность АГ у пожилых женщин объясняют прогрессирующим увеличением жесткости артериальной стенки, которая сопровождает процесс старения, как у мужчин, так и у женщин [2]. При этом существуют гипотезы, что наличие метаболического синдрома (МС) и ожирения, наряду с другими факторами могут играть важную роль в патогенезе постменопаузальной АГ [3]. Учитывая, что АГ является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработка эффективных терапевтических стратегий имеет решающее значение в снижении сердечно-сосудистого риска [4]. Установлено, что у женщин во время и после менопаузы важную роль играет сочетание факторов, тесно взаимодействующих между собой: АГ, ожирения, дислипидемии и нарушений углеводного обмена [1]. Существование комплекса этих факторов позволяет выделить менопаузальный МС [5] как один из вариантов МС. Терапевтические вмешательства должны оказывать комплексное воздействие на эти факторы и корректировать различные компоненты МС. Поэтому у женщин с мено-

паузальным МС, наряду с изменением образа жизни, существует необходимость в применении лекарственных препаратов, которые позволяли бы лучше контролировать уровень артериального давления (АД), позволяли корректировать метаболические нарушения и оказывали бы благоприятное воздействие на антропометрические показатели [6–10].

Целью исследования было оценить динамику компонентов менопаузального МС при терапии антигипергликемическими препаратами

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе городских клинических больниц № 12 и № 79 города Москвы с 2007 по 2010 гг.

Участники исследования

Критерии включения

- женщины в раннем постменопаузальном периоде;
- наличие метаболического синдрома (критерии IDF, 2005 г.);
- признаки нарушений углеводного обмена и/или инсулинорезистентности;
- подписавшие информированное согласие.

Критериями не включения служили следующие заболевания и состояния: возраст старше 60 лет, АГ 3 степени, злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность, установленный диагноз сахарного диабета 1 и 2 типа, пороки сердца; острые инфекционные, воспалительные заболевания, если после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии прошло менее 4 недель, нарушение мозгового кровообращения за последние 6 месяцев, прием гиполлипидемических, гипотензивных препаратов, кроме монотерапии препаратами из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Характеристика исследования

Исследование было открытое, рандомизированное, сравнительное, в параллельных группах.

Программа обследования

Пациентки проходили общее клиническое обследование, измерение роста, массы тела, артериального давления (АД), вычисление ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см), вычисление соотношения ОТ/ОБ. Всем пациенткам до и после лечения измерялось офисное АД и проводилось суточное мониторирование АД, также им предлагалось вести дневники самоконтроля АД.

Лабораторные исследования

Проводились в НПФ лаборатории «ЛИТЕХ» при ГУ НИИ физико-химической медицины МЗ РФ и включали клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. Для оценки состояния углеводного обмена, определения уровня инсулиносекреции и чувствительности к инсулину проводился оральная глюкозотолерантный тест (ОГТТ). В венозной крови определялся уровень гликемии, иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (0 минут) и через 120 минут после нагрузки 75 г глюкозы, растворенной в стакане воды в течение 5 минут. Для определения инсулинорезистентности (ИР) проводилось определение НОМА-IR и индекса Саго. Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment) вычислялся по формуле: $[\text{Инсулин натощак (мкМЕ/мл)} * \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$. Индекс Саго рассчитывался как отношение концентрации глюкозы крови (ммоль/л) к уровню ИРИ (в мкЕд/мл).

При определении липидного спектра в сыворотке крови оценивались следующие параметры: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности.

Характеристика тактики вмешательства

Всем пациенткам до начала лечения были даны рекомендации по здоровому образу жизни: изменению рациона питания, повышению физической активности, отказу от курения. При необходимости в проведении гипотензивной терапии назначался препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприл в дозе 5 или 10 мг в сутки. Подбор гипотензивной терапии осуществлялся на этапе, предшествующем данному исследованию. В дальнейшем при необходимости назначался антигипергликемический препарат.

Обоснованием для назначения антигипергликемических препаратов являлось наличие признаков нарушений углеводного обмена и/или инсулинорезистентности, при оценке которых учитывались следующие показатели: инсулин и С-пептид натощак; инсулин и С-пептид через 2 часа после нагрузки, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и индекс Саго.

Назначение антигипергликемических препаратов

Случайным образом (методом простой рандомизации) были составлены группы больных для назначения антигипергликемических препаратов: 1-я группа ($n = 18$) – акарбоза, 150 мг в сутки (Глю-

кобай 100 мг, Байер, Германия); 2-я группа ($n = 15$) – метформин 850 мг в сутки (Метформин Рихтер 850 мг, Гедеон Рихтер, Венгрия).

Продолжительность лечения составила 12 недель.

Статистическая обработка

Использованы общепринятые методы статистического анализа при помощи пакета прикладных программ Statistica 6,0. Сравнение двух групп проведено с использованием статистического непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверность различия анализируемых параметров на фоне медикаментозной терапии рассчитывали по методу Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Корреляционный анализ был проведен по методу Спирмена. Достоверными считались результаты при коэффициенте сравнения (p) < 0,05. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика участниц исследования

Всего было обследовано 122 женщины в раннем постменопаузальном периоде. Из них в исследование были включены 33 пациентки в возрасте от 48 до 60 лет ($56 \pm 3,8$ лет), имевших МС с нарушениями углеводного обмена и/или инсулинорезистентностью. ИМТ колебался от 26,4 кг/м² до 49 кг/м² и составил в среднем по группе ИМТ $34,4 \pm 5,3$ кг/м². Избыточная масса тела ($25 \leq$ ИМТ < 30 кг/м²) была у 15% женщин, а ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) было диагностировано у 85% женщин, из них у 15% ИМТ был > 40 кг/м².

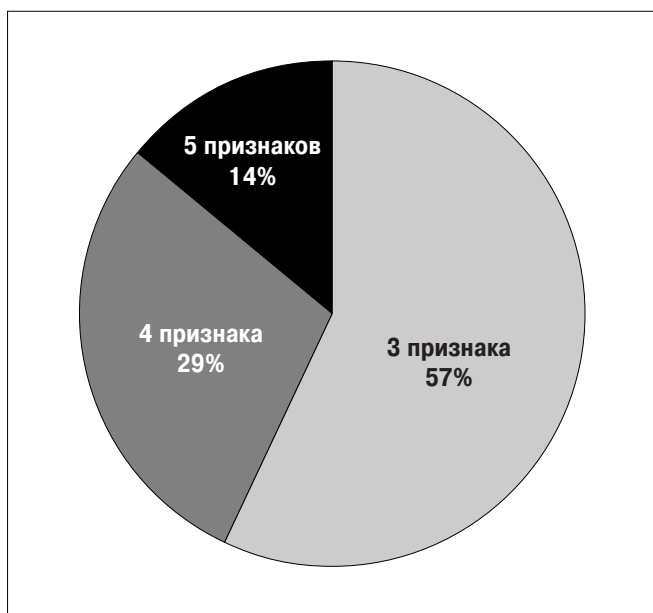


Рисунок 1. Распределение женщин по количеству признаков МС

Проанализировав данные всех женщин, включенных в исследование, оказалось, что 3 признака, минимально необходимых для диагностирования МС, имели почти 2/3 пациенток, 4 признака – каждая третья, 5 признаков – 14% женщин (рис. 1).

Наиболее часто встречающимся компонентом метаболического синдрома была АГ (рис. 2), которая была диагностирована у всех женщин, включенных в исследование. Если рассматривать другие составляющие компоненты МС, то повышение уровня ТГ было у 3/4 пациенток; снижение ЛПВП – практически у половины, а повышение уровня тощачевой глюкозы – у 45% женщин. В 4 случаях (12%) повышенные уровни глюкозы натощак сочетались с нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ). Кроме того у 4 пациенток (12%) НТГ не сопровождалось нарушением тощачевой глюкозы. Впервые выявлен СД был у 2 пациенток (6%). Таким образом, нарушения углеводного обмена были диагностированы у 19 пациенток с МС (58%). Из 14 женщин, у которых нами не было выявлено нарушений углеводного обмена по показателям тощачевой глюкозы, НТГ, нарушений тощачевой глюкозы + НТГ, были выявлены признаки инсулинорезистентности: повышенный инсулин натощак до лечения встречался у 5 пациенток (15%), у 11 пациенток был повышенный уровень С-пептида (33%) после проведения ОГТТ через 2 часа, включая 9 женщин (27%) с повышенным уровнем инсулина. В целом признаки инсулинорезистентности сочетались с нарушениями угле-

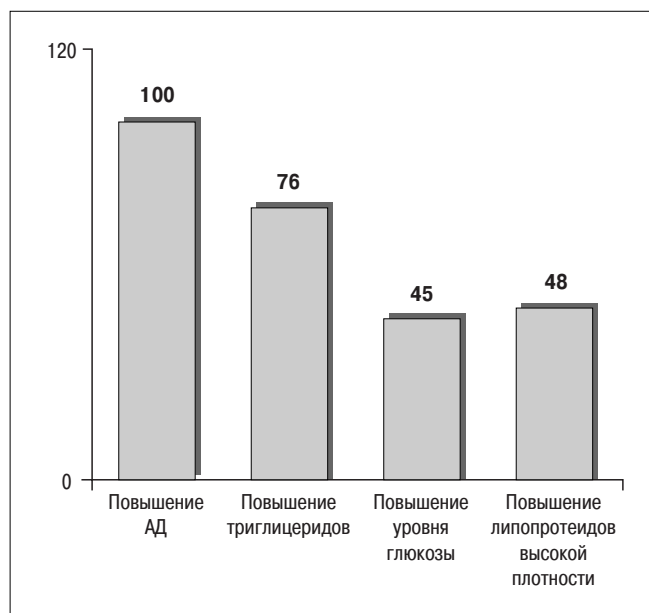


Рисунок 2. Частота встречаемости отдельных компонентов МС у обследованных женщин.

водного обмена у 18 женщин (55%). Инсулино-резистентность, оцененная по индексу Саго (индекс Саго $< 0,33$), могла быть диагностирована у 26 женщин (79%).

Оценка эффективности терапии

Исследуемые нами группы статистически значимо не отличались по возрасту, антропометрическим данным, по уровню глюкозы крови натощак и после нагрузки, гликированного гемоглобина, инсулина натощак и С-пептида после нагрузки, по уровню систолического и диастолического АД (таблица 1).

Влияние терапии на антропометрические показатели

В обеих группах пациенток при проведении терапии отмечалось значимое снижение массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ (таблица 1). При применении акарбозы снижение массы тела наблюдалось у 72% пациенток ($n = 13$), максимальное снижение массы тела было на 5 кг, в среднем на 1,5 кг ($p = 0,02$). Уменьшение окружности талии на 1–3 см отмечалось у 61% женщин ($n = 11$), в среднем на 2 см ($p < 0,009$).

При применении метформина снижение массы тела наблюдалось у 93% пациенток ($n = 14$),

максимальное снижение массы тела было на 8 кг, в среднем на 4,3 кг ($p = 0,005$). Лечение сопровождалось уменьшением абдоминального ожирения: окружность талии уменьшилась у 93% пациенток ($n = 14$), уменьшение составляло от 1 до 13 см, в среднем на 4 см ($p = 0,005$). Кроме того в группе пациенток, принимавших метформин, уменьшились значения соотношения ОТ/ОБ (таблица 1).

Влияние терапии на углеводный обмен

При лечении в обеих группах было отмечено снижение уровня инсулина и С-пептида после нагрузки глюкозой при проведении ОГТТ нагрузки. При этом лечение акарбозой не привело к значимому снижению уровня глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки. Но после лечения достоверно снизился уровень инсулина натощак и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR ($4,16 \pm 2,44$ и $3,20 \pm 1,56$, до и после лечения соответственно, $p = 0,04$).

После лечения метформином достоверно снизились уровни глюкозы после нагрузки и значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR после нагрузки (от $18,8 \pm 11,7$ до $7,38 \pm 4,03$ соответственно, $p = 0,003$), уровень гликированного

Таблица 1

Динамика антропометрических данных, показателей углеводного и липидного обмена при лечении акарбозой и метформином

Параметры	Акарбоза			Метформин			P_1	P_2
	Исходно	12 недель терапии	p	Исходно	12 недель терапии	p		
N	18	18		15	15			
Масса тела, кг	$91,1 \pm 14,4$	$89,6 \pm 13,5$	0,007	$91,1 \pm 16,2$	$86,8 \pm 14$	0,001	нд	нд
ИМТ, кг/м ²	$34,6 \pm 5,3$	$33,8 \pm 5,2$	0,005	$34,2 \pm 5,5$	$32,6 \pm 4,7$	0,001	нд	нд
ОТ, см	103 ± 13	102 ± 13	0,009	99 ± 13	95 ± 11	0,005	нд	нд
ОТ/ОБ	$0,87 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,08$	нд	$0,85 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,06$	0,02	нд	нд
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$5,6 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,7$	нд	$5,0 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,5$	нд	нд	0,005
Глюкоза крови после ОГТТ, ммоль/л	$6,9 \pm 2,1$	$6,2 \pm 1,5$	нд	$7,3 \pm 1,8$	$5,7 \pm 1,2$	0,02	нд	нд
С-пептид натощак, пкмоль/л	1164 ± 425	1115 ± 302	нд	890 ± 250	759 ± 322	нд	нд	0,002
С-пептид после ОГТТ, пкмоль/л	4649 ± 1037	3091 ± 1001	0,01	3377 ± 1431	2232 ± 995	0,003	0,04	0,02
Инсулин натощак, мкМЕ/мл*	$16 \pm 8,6$	$14 \pm 6,1$	0,01	$8,9 \pm 4,7$	$7,3 \pm 4,6$	нд	0,005	0,03
Инсулин после ОГТТ, мкМЕ/мл	86 ± 56	50 ± 36	0,0001	54 ± 28	29 ± 14	0,02	нд	нд
Гликированный гемоглобин, %	$6,0 \pm 0,8$	$6,15 \pm 0,63$	нд	$6,2 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,8$	0,02	нд	нд
ОХС, ммоль/л	$6,3 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,5$	нд	$6,7 \pm 0,96$	$5,9 \pm 1,4$	0,01	нд	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,2 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,3$	нд	$4,1 \pm 1,5$	$3,9 \pm 1,5$	нд	нд	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	нд	$1,4 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$	нд	нд	нд
ТГ, ммоль/л	$2,0 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,8$	нд	$1,9 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,6$	0,003	нд	0,02

Примечание. P – достоверность различий между показателями до и после лечения; P_1 – достоверность различий между исходными показателями в группах; P_2 – достоверность различий между показателями в группах через 12 недель терапии.

гемоглобина, и повысился индекс Саго после нагрузки (от $0,18 \pm 0,09$ до $0,23 \pm 0,11$ соответственно, $p = 0,01$) (таблица 1).

Влияние терапии на показатели липидного обмена

Анализ динамики показателей липидного профиля на фоне лечения показал, что назначение акарбозы не привело к значимому изменению показателей липидного обмена. Лечение метформином привело к достоверному снижению уровня ОХС и уровня ТГ. Уровень ТГ снизился у 100% женщин, и у 80% женщин было отмечено снижение уровня общего холестерина, у 60% женщин изменения сопровождались увеличением уровня холестерина ЛПВП, и у 53% снижением уровня холестерина ЛПНП.

Влияние терапии на показатели АД

Исходно и после лечения группы не различались по уровню САД и ДАД (таблица 2). Однако на фоне терапии в обеих группах по данным СМАД отмечалось достоверное снижение уровня среднего САД в течение суток, в дневные и в ночные часы, показателя нагрузки САД – индекса времени САД в течение суток и в дневные

часы. На фоне приема метформина также отмечалось достоверное снижение среднего ДАД в дневные часы и степень ночного снижения САД, а на фоне приема акарбозы – значимое снижение индекса времени ДАД в течение суток и в дневные часы (таблица 2).

Безопасность и переносимость терапии

По данным опроса, пациентки с МС оценили переносимость антигипергликемической терапии как очень хорошую (21%), хорошую (76%) и удовлетворительную (3%); ни одна из пациенток не дала неудовлетворительную оценку (0%). Среди женщин, принимавших акарбозу, 6 пациенток (33%) предъявляли жалобы на учащение стула, появление метеоризма и/или «металлического» привкуса во рту. Пациентки, принимавшие метформин, появление побочных эффектов не отмечали. В целом по группам жалобы не привели к отказу от терапии. Терапия антигипергликемическими препаратами в данном исследовании не оказала влияния на активность печеночных ферментов (АЛТ и АСТ), уровень креатинина и мочевой кислоты, не было зарегистрировано эпизодов гипогликемии.

Таблица 2

Динамика данных СМАД при лечении акарбозой или метформином

Параметры Группа	Акарбоза			Метформин		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
N	18	18		15	15	
24-часовые показатели						
САД сред сут	130,2 ± 13,7	121,3 ± 14,6	0,01	134,5 ± 13,7	120,1 ± 6,41	0,01
САД макс	171,8 ± 19,7	161,5 ± 24,0	0,2	175,6 ± 13,0	158,2 ± 14,7	0,02
САД мин	91,4 ± 16,8	88,3 ± 11,9	0,001	100,6 ± 13,5	90,4 ± 4,97	0,07
ДАД сред сут	76,2 ± 11,5	69,9 ± 5,8	0,6	80,4 ± 11,6	74,7 ± 5,67	0,3
ДАД макс	102 ± 11,4	97,3 ± 10,3	0,1	111 ± 12,2	100,8 ± 12,0	0,01
ДАД мин	54,5 ± 19	45,5 ± 7,5	0,4	55,3 ± 9,53	50,8 ± 5,75	0,3
ИВСАД сред сут	33,9 ± 28,8	23,4 ± 21,9	0,02	48,4 ± 30,7	13,14 ± 13,0	0,01
ИВДАД сред сут	18,5 ± 26,7	5,02 ± 8,3	0,02	29,5 ± 32,4	11,7 ± 13,1	0,1
Дневные показатели						
САД сред дней	132,2 ± 13,5	122,2 ± 14,6	0,01	136,6 ± 14,7	121,6 ± 6,83	0,01
ДАД сред дней	77,7 ± 11,3	75,1 ± 15,7	0,4	81,8 ± 12,4	75,9 ± 5,85	0,01
ИВСАД дней	32,2 ± 28,3	21,6 ± 22,2	0,03	47,7 ± 29,7	9,38 ± 8,31	0,01
ИВДАД дней	17,6 ± 25,7	4,58 ± 7,41	0,01	30,3 ± 33,2	10,4 ± 9,9	0,07
Ночные показатели						
САД сред ночн	119,8 ± 18,8	103,1 ± 35,5	0,04	121,3 ± 14,0	111,4 ± 9,27	0,049
ДАД сред ночн	72,1 ± 22,6	62,4 ± 8,0	0,1	70,5 ± 10,9	67,9 ± 8,65	0,2
ИВСАД ночн	40,0 ± 41,1	27,1 ± 30,3	0,12	48,1 ± 39,0	26,5 ± 32,0	0,1
ИВДАД ночн	22,6 ± 32,2	8,59 ± 16,56	0,09	26,3 ± 34,3	17,2 ± 24,6	0,4

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует мнение, что начало профилактических мероприятий на этапе предиабета у пациентов с гипергликемией натощак, нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у пациентов с инсулинорезистентностью, может предотвратить развитие сахарного диабета, что у женщин приведет к снижению риска и тяжести сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [8, 11].

Поскольку речь идет о менопаузальном МС, для которого характерно сочетание метаболических и гормональных нарушений, то одним из главных требований к медикаментозной терапии будет комплексность воздействия. Лекарственный препарат должен положительно влиять на динамику массы тела, липидный и углеводный обмен, уровень АД (в некоторых случаях допустимо нейтральное влияние), и не ухудшать психологическое состояние пациенток [12].

Результаты проведенного нами исследования показали, что оба препарата, метформин и акарбоза, хорошо переносились, а имевшиеся побочные действия были слабо выражены и не привели к отмене препарата у женщин в раннем постменопаузальном периоде с МС.

В обоих случаях можно говорить о хорошей эффективности применявшихся препаратов. Данные исследований UKPDS и STOP-NIDDM свидетельствуют о том, что назначение метформина и акарбозы у лиц с избыточной массой тела или с НТГ, приводило к предотвращению сахарного диабета 2 типа и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, макро- и микро-сосудистых осложнений [10, 13–15]. Если говорить о кратко-срочных результатах, то, по нашим данным, 12-недельная терапия у женщин с менопаузальным МС сопровождалась положительным влиянием на антропометрические показатели, углеводный обмен и уровень АД. Причем снижение АД на фоне лечения может быть связано как с положительным влиянием изменений образа жизни, положительной динамикой антропометрических показателей, так и с непосредственным воздействием самих препаратов.

Назначение антигипергликемического препарата акарбоза в суточной дозе 150 мг в течение 12 недель у женщин с менопаузальным МС привело в целом по группе к достоверному уменьшению массы тела и абдоминального ожирения (ИМТ, ОТ и ОБ), снижению уровня АД, инсулина и С-пептида натощак, С-пептида через 2 часа после нагрузки. По нашим данным, у женщин с менопаузальным МС прием акарбозы также не

только положительно влиял на антропометрические показатели и на суточный профиль АД, но и оказывал положительное влияние, прежде всего на инсулинорезистентность.

Метформин является эффективным препаратом для снижения уровня глюкозы у пациентов с СД2, но в последнее время появляется все больше доказательств в пользу того, что он также оказывает положительное влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и прямое воздействие на состояние сосудистой стенки. Назначение антигипергликемического препарата метформин в суточной дозе 850 мг в течение 12 недель у женщин с менопаузальным МС привело в целом по группе к достоверному уменьшению массы тела и абдоминального ожирения (ИМТ, ОТ и ОБ, ОТ/ОБ), снижению уровня АД, глюкозы, инсулина и С-пептида через 2 часа после нагрузки, а также к снижению уровня гликированного гемоглобина. Кроме того, следует подчеркнуть, что лечение метформином у женщин с менопаузальным МС сопровождалось снижением уровня общего холестерина и триглицеридов. По нашим данным, имеется также благоприятное воздействие метформина на суточный профиль АД. Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать этот препарат для применения в виде монотерапии, а при необходимости и комбинированной терапии, у женщин с менопаузальным МС с признаками инсулинорезистентности, имеющих АГ, нарушения углеводного и липидного обмена.

ВЫВОДЫ

1. 57% женщин имеют 3 признака, минимально необходимых для диагностирования МС, 4 признака – 29% женщин, 5 признаков – 14% женщин. Вторым по частоте встречаемости после артериальной гипертензии признаком является повышение уровня триглицеридов (76%), третьим – снижение уровня липопротеидов высокой плотности (48%). Гипергликемия встречается у 45% женщин.

2. Лечение акарбозой уменьшает выраженность абдоминального ожирения, корригирует нарушения углеводного обмена и показатели 24-часового мониторинга АД.

3. Лечение метформином приводит не только к уменьшению выраженности абдоминального ожирения, коррекции нарушений углеводного обмена и показателей 24-часового мониторинга АД, но и к улучшению липидного профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 528 с.
2. Кисляк О.А., Стародубова А.В., Хаутиева Ф.М. и др. Влияние триметазидина МВ на вариабельность сердечного ритма у женщин с избыточной массой тела и ИБС. Проблемы женского здоровья. 2009; 3 (4): 12–7.
3. Кисляк О.А., Стародубова А.В., Хаутиева Ф.М. Возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и защита органов-мишеней у женщин с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II. Проблемы женского здоровья. 2008; 3 (2): 5–11.
4. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 2(6): 192–6.
5. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. Consilium Medicum. 2003; 5(9): 543–6.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. Кардиология. 2001; 3: 44–9.
7. Сахарова Н.С., Мышляева Т.О., Стародубова А.В., Кисляк О.А. Профилактика сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с предиабетом. Лечебное дело. 2008; 4: 55–60.
8. Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Лечебное дело. 2007; 1: 52–60.
9. Чукаева И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертензии). Лечебное дело. 2012; 2: 21–6.
10. Глезер М.Г., Авакян А.А. Резистентная артериальная гипертензия. Пути преодоления проблемы. Проблемы женского здоровья. 2012; 1(7): 29–46.
11. Hanefeld M, Schonauer M, Forst T. Glycemic control and cardiovascular benefit: What do we know today? Dtsch Med Wochenschr. 2010; 135(7): 301–7.
12. Стародубова А.В., Кисляк О.А., Матюхина М.Н. Динамика показателей липидного и углеводного обменов у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом на фоне антигипергликемической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 1(4): 83–9.
13. Boyle J.G., Salt I.P., McKay G.A. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. Diabet Med. 2010; 27(10): 1097–106.
14. Hanefeld M, Karasik A, Koehler C, et al. Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. Diab Vasc Dis Res. 2009; 6(1): 32–7.
15. Schernthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. Wien Med Wochenschr. 2010; 160(1-2): 8–19.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С УЧЕТОМ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Сердечно-сосудистая патология и, в частности, дисрегуляция АД по типу как гипер-, так и гипотонии заметно осложняет течение беременности и родов. Цель исследования – оценить особенности суточного мониторинга АД у беременных в зависимости от конституционально-наследственных фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани. Материал и методы. В Ставропольском краевом перинатальном центре были обследованы 160 женщин (возраст от 17 до 38 лет) в третьем триместре беременности, которые были разделены на две группы с учетом наличия признаков дисплазии соединительной ткани. Проводился фенотипический анализ, комплексное специальное обследование, суточное и офисное определение АД с анализом более 30 показателей. Результаты: показано наличие у третьей части обследованных дисрегуляции АД по типу гипо- и гипертензии, причем последняя встречалась практически в два раза чаще первой. При этом и та и другая форма дисрегуляции регистрировались как в стабильной, так и лабильной формах. Лабильная форма отмечена в виде скрытой и изолированной офисной. Описанные варианты гемодинамической дисрегуляции чаще выявлялись среди женщин с измененным фенотипом, указывающим на наличие соединительнотканной недостаточности. Заключение. Следует шире использовать СМАД для своевременного выявления скрытых и лабильных форм как гипо-, так и гипертензии, среди беременных, особенно при наличии у них внешних фенотипических признаков повышенной стигматизации.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, суточное мониторирование АД, дисплазия соединительной ткани.

Cardiovascular disease and dysregulation of blood pressure by the type of hypertension as well as hypotension, complicating pregnancy and childbirth. Purpose: To evaluate the features of daily monitoring of blood pressure in pregnant women, depending on the constitutional and hereditary phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia. Material and Methods: In the Stavropol regional perinatal center were examined 160 women (age 17 to 38 years) in the third trimester of pregnancy, which were divided into two groups according to the presence of signs of connective tissue dysplasia. Conducted phenotypic analysis, complex special survey, the daily office and the definition of blood pressure with an analysis of more than 30 indicators. Results: The presence of a third of the surveyed dysregulation of blood pressure by the type of hypotension and hypertension, and hypertension occurred in twice as likely first. In both forms dysregulation registered as a stable and labile forms. Labile form is marked as a hidden and isolated office. The described embodiments hemodynamic dysregulation were more prevalent among women with altered phenotype, indicating the presence of a connective tissue disease. Conclusion: It should make greater use of daily monitoring of blood pressure for early detection of latent and labile forms as hypotension and hypertension among pregnant women, especially if they have external phenotypic signs of increased stigmatization.

Key words: pregnancy, hypertension, blood pressure monitoring, connective tissue dysplasia.

М.Е.Евсевьева¹,
В.А.Аксененко¹,
К.Д.Павлов²,
О.В.Сергеева¹

¹Ставропольская государственная медицинская академия, г. Ставрополь
²ГБУЗ СК Ставропольский краевой клинический перинатальный центр, г. Ставрополь, Россия



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Евсевьева

Мария Евгеньевна,
д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии СтГМУ, руководитель Центра студенческого здоровья
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
тел.: (8652) 56-09-05
e-mail: evsevieva@mail.ru

Исход беременности и родов в значительной степени зависит от состояния органов кровообращения [1, 2]. На долю всех экстрагенитальных осложнений во время беременности приходится 52,7% в структуре материнской смертности, причем болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) до настоящего времени являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности [3]. Установлено, что до 10% беременных имеют СС заболевания [2]. Частота преждевременных родов в этой группе женщин достигает 10–12%, перинатальной смертности – 30–100%. Для беременных с хронической гипертензией прогноз особенно серьезен [3]. По данным ВОЗ, гипертензия находится на втором месте после акушерской эмболии и составляет 20–30% в структуре причин материнской смертности [3]. Артериальная гипертензия (АГ) фиксируется у 4–8% беременных [4]. В 30% случаев это хроническая АГ, в 70% – гестационная АГ. Предшествующая беременности АГ увеличивает риск развития осложнений течения беременности и родов в 2 раза, тем самым значительно ухудшая прогноз беременности и родов [4]. Гипотония, как противоположный вариант дисрегуляции, также способна вносить свой негативный вклад в развитие разнообразных осложнений беременности и родов по причине снижения маточно-плацентарной перфузии, приводящей к задержке роста плода [5].

Однако далеко не все возможные причины указанных гемодинамических нарушений у беременных изучены достаточно полно. В частности, не исследована взаимосвязь между особенностями функционирования системы кровообращения и конституционально наследственными особенностями женщины, которые, в частности, могут проявляться соединительнотканной дисплазией [6]. Такой аспект представляется актуальным, так как дисплазия соединительной ткани (ДСТ) встречается у 15–20% лиц молодого возраста, а в экологически неблагоприятных районах этот показатель достигает 40–50% [7].

Рядом авторов [8, 9, 10] показана возможность влияния ДСТ на сердечно-сосудистую деятельность. Однако роль соединительнотканной недостаточности в развитии тех или иных отклонений в функционировании этой системы у беременных к настоящему времени изучена недостаточно [11].

Цель – исследовать некоторые особенности суточного профиля артериального давления (АД) у женщин, направленных в отделение патологии беременности, в зависимости от наличия или отсутствия у них признаков ДСТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: одномоментное поперечное исследование

Место и время проведения исследования. Краевой перинатальный центр г. Ставрополя.

Участники исследования

160 беременных, последовательно поступавших в указанный стационар по причине наличия у них акушерской или экстрагенитальной патологии в третьем триместре беременности. Возраст беременных колебался от 17 до 38 лет, в среднем $27,2 \pm 1,1$ года. Первородных было 68 человек (42,5%), повторнородных – 92 человека (57,5%). Основными показаниями к госпитализации явились: наличие рубца на матке после предшествующей операции кесарева сечения – 57 (35,6%), угроза преждевременных родов – 45 (28,1%), изосенсибилизация по АВО системе – 20 (12,5%), прочие показания – 38 (23,8%) человек.

Оценка наличия у них тех или иных диспластических синдромов и фенотипов проводилась в соответствии с диагностическими критериями, изложенными в Национальных рекомендациях по наследственным нарушениям соединительной ткани (Москва, 2012) [7].

По результатам такого анализа обследованные женщины разделены на две группы: 1-я – с наличием ДСТ (107 чел.) и 2-я – без признаков ДСТ (53 чел.).

Критерии включения в 1-ю группу:

- наличие 4 и более внешних и/или внутренних стигм дисэмбриогенеза.

Критерии включения в 2-ю группу:

- отсутствие внешних и/или внутренних стигм дисэмбриогенеза или их наличие в количестве не более трех.

Среднее число морфодисплазий у представительниц 1-й группы составило в среднем $7,1 \pm 1,4$, а у пациенток из 2-й группы – в среднем $1,8 \pm 0,5$. При этом, у пациенток 1-й группы чаще всего выявлялись следующие диспластические синдромы/фенотипы: повышенная стигматизация – у 50,5%, первичный пролапс митрального клапана – у 29,9%, неклассифицируемый фенотип – у 9,3%, марфанодная внешность – у 3,7% и остальные – у 6,6%.

Обследование

Беременные проходили комплексное обследование, которое кроме традиционных клинических параметров включало УЗИ исследование сердца и других внутренних органов, а также суточное мониторирование артериального давления (СМАД), которые проводили с помощью аускультативных мониторов фирмы Shiller (Швейцария). Применялся 24-часовой цикл измерений по стандартной методике. Изучалось более 30 показателей СМАД [12, 13], среди которых, в частности, особое внимание уделяли средним показателям, максимальным и минимальным значениям АД в различные периоды суток, гипертонической и гипотонической нагрузке, индексу площади гипертонии и гипотонии, вариабельности АД и частоты сердечных сокращений, суточному индексу и др. [14]. Во время исследования и за двое суток до него беременные не получали седативной и гипотензивной терапии (в случае ее предшествующего назначения). Они вели дневник самоконтроля, где отмечали периоды физической и психоэмоциональной нагрузки, субъективные ощущения, качество сна. Критериями артериальной гипертензии считались среднесуточные показатели $\geq 130/80$ мм рт. ст., а при офисных измерениях медработниками $\geq 140/90$ мм рт. ст. [15, 16]. К предгипертензии относили лиц с высоко-нормальным АД [15].

В соответствии с дизайном исследования на первом его этапе, изучалось влияние конституционально-наследственных параметров на характер распределения беременных по уровню офисного АД, а затем, в группе женщин с признаками его повышения/понижения/нормотонии, определялись некоторые особенности суточного профиля АД с учетом наличия ДСТ.

Для проведения углубленного сравнительного анализа результатов офисного и мониторного оп-

ределения АД с целью выяснения встречаемости лабильных форм дисрегуляции были сформированы две объединенные выборки: в одну, предназначенную для изучения особенностей гипотонической дисрегуляции, включали женщин с гипотонией и оптимальным АД; во вторую, предназначенную для исследования особенностей гипертензивной регуляции, включали пациенток с нормальным, высоким нормальным АД и АГ, причем лица, соответствующие двум последним уровням давления, расценивались как носители повышенного АД.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета анализа STATISTICA, версия 10. Для сравнения абсолютных величин использовали t-критерий, а относительных величин – соответственно хи-квадрат (χ^2). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных офисного определения АД у обследованных женщин позволил получить информацию об их относительном распределении по уровням АД с учетом конституционально-наследственных особенностей.

Из данных *таблицы 1* видно, что среди обследованных женщин зарегистрированы обе крайние формы дисрегуляции АД, но гипертензия встречается все-таки несколько чаще, чем гипотония в обеих группах, хотя эти различия не достигают достоверного уровня. Если же к числу пациенток с АГ прибавить лиц с предгипертензией (высоконормальным АД), то описанные различия достигнут трехкратного уровня. Кроме того, у диспластичных женщин как гипо-, так и гипертензивные реакции встречаются практически в полтора раза чаще по сравнению с пациентками, отличающимися нормальным фенотипом (*таблица 1*).

При проведении углубленного сравнительного анализа показателей офисного и мониторного определения АД выяснилось (*табл. 2*), что в обеих группах наблюдения часть пациенток с оптимальным офисным АД продемонстрировали по данным СМАД наличие скрытой гипотонии. Причем, среди женщин с измененным фенотипом таких оказалось в 2,3 раза больше по сравнению с группой пациенток без признаков ДСТ. Лица с исходно пониженным давлением разделились на носительниц как стабильной, так и лабильной гипотонии, причем и тех и других было больше в группе диспластичных пациенток, особенно выраженные различия касались стабильной формы пониженного АД.

Таблица 1

Распределение беременных по уровню офисного АД с учетом наличия ДСТ

Уровень офисного АД	Беременные без ДСТ <i>n</i> = 53, абс. (%)	Беременные с ДСТ <i>n</i> = 107, абс. (%)	<i>P</i>
Гипотония	4 (7,5)	11(10,2)	0,577
Оптимальное	25 (47,3)	34 (31,8)	0,057
Нормальное	13 (24,5)	28 (26,2)	0,823
Высокое нормальное	6 (11,3)	19 (17,8)	0,291
АГ 1–2 степени	5 (9,4)	15 (14,0)	0,409

Примечание. *P* – достоверность различий по сравнению с группой женщин без ДСТ.

Таблица 2

Представленность различных форм гипотонических состояний у беременных по данным сопоставления офисного и мониторного АД

Исходное офисное АД	Беременные без ДСТ <i>n</i> = 45, абс. (%)	Беременные с ДСТ <i>n</i> = 45, абс. (%)	СМАД	Беременные без ДСТ <i>n</i> = 29, абс. (%)	Беременные с ДСТ <i>n</i> = 45, абс. (%)	<i>P</i>
Оптимальное	25 (86,2)	34 (75,6)	Оптимальное стойкое	23 (79,3)	27 (60,0)	0,083
			Гипотония скрытая	2 (6,9)	7 (15,6)	0,266
Гипотония	4 (13,8)	11 (24,4)	Гипотония изолированная офисная	3 (10,3)	6 (13,3)	0,701
			Гипотония стойкая	1 (3,5)	5 (11,1)	0,238

Примечание. *P* – достоверность различий по сравнению с группой женщин без ДСТ.

Данные аналогичного сравнительного анализа на предмет выявления различных вариантов гипертонической дисрегуляции АД (табл. 3) показали, что среди женщин с нормальным офисным АД у части регистрировалась скрытая АГ, которая в 3,4 раза чаще встречалась у высокостигмированных лиц. Пациенток же со стабильно нормальным АД, наоборот, в 1,7 раза было больше в группе женщин с нормальным фенотипом. Среди беременных с исходным повышенным АД часть оказалась носительницами изолированной офисной гипертонии, причем частота их встречаемости в двух группах была практически одинаковой. Вместе с тем, среди диспластичных женщин стабильная АГ отмечалась в три раза чаще по сравнению с пациентками без признаков ДСТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют, с одной стороны, о нередком присутствии среди женщин, поступивших в отделение патологии беременности, различных вариантов дисрегуляции АД, а, с другой стороны, они указывают на необходимость более широкого использования для их диагностики метода СМАД, так как нередко нарушения АД носят скрытый/лабильный характер. Последний относится к изолированной офисной гипертонии. Подобный подход для диагностики дисрегуляции АД рекомендован для молодого контингента в целом [17, 18]. Кроме того в данной работе нами продемонстрирована предрасполагающая роль конституционально-наследственного фактора по типу ДСТ в изменении регуляции АД и у беременных. Полагаем, что все исследованные аспекты играют немаловажную роль в деле дальнейшего совершенствования системы родовспоможения. Уже доказано отрицательное влияние как повышенного [13], так и пониженного АД [5] на те-

чение гестационного процесса. При этом подчеркивается, что АГ ведет к поражению органов-мишеней, одним из которых в период беременности становится фетоплацентарный комплекс. Гипертензивные осложнения беременности формируются постепенно, их развитию предшествует этап вегетативных, метаболических отклонений, эндотелиальной дисфункции, дефицита вазодилатации, проявляющихся в повышенных показателях периферического сосудистого сопротивления, диастолического АД и нарушении суточного ритма АД с недостаточным его ночным снижением [19].

Гипотензия же, по мнению ряда авторов, со стороны матери, способствует повышенному риску развития преэклампсии (в 25% случаев), а со стороны плода – снижению маточно-плодово-плацентарного кровотока, и, как следствие, рождение маловесных детей [5].

Использование в последние годы СМАД в акушерско-гинекологической практике позволило выяснить целый ряд важных моментов. Например, по данным Дороговой И.В. и соавт. [1], 24-часовое мониторирование АД у беременных помогло верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине АД, уточнить степень и стойкость его повышения, что помогает уже в I–II триместре беременности выделить группу женщин, угрожаемых по развитию преэклампсии и уточнить дальнейшую тактику ведения беременности. Несколько исследований выполнены с использованием СМАД у беременных для углубленного изучения особенностей регуляции АД при стрессогенной гипертонии и преэклампсии [11, 14].

Однако до настоящего времени имелись лишь единичные работы, посвященные оценке роли ДСТ в развитии различных нарушений регуляции АД у беременных. Но и эти работы продемонстрировали

Таблица 3

Представленность различных форм гипертонических состояний у беременных по данным сопоставления офисного и мониторного АД

Исходное офисное АД	Беременные без ДСТ n = 24, абс. (%)	Беременные с ДСТ n = 62, абс. (%)	P	СМАД	Беременные без ДСТ n = 24, абс. (%)	Беременные с ДСТ n = 62, абс. (%)	P
Нормальное	13 (54,2)	28 (45,2)	0,4533	Нормальное стойкое	12 (50,0)	19 (30,6)	0,094
				Гипертония скрытая	1 (4,2)	9 (14,5)	0,179
Высоко-нормальное АД+АГ	11 (45,8)	34 (54,8)	0,4533	Гипертония изолированная офисная	10 (41,7)	26 (41,9)	0,982
				Гипертония стойкая	1 (4,2)	8 (12,9)	0,235

Примечание. P – достоверность различий по сравнению с группой женщин без ДСТ.

наличие определенных взаимосвязей между указанными аспектами в состоянии обсуждаемого контингента. Так, Аль Лада Юсеф [20] выявил, что у лиц, отличающихся наличием малых аномалий сердца, суточный профиль характеризуется высокой вариабельностью систолического АД в дневное время. Представленные выше результаты позволили выявить дополнительный аспект во влиянии ДСТ на особенности дисрегуляции АД у беременных.

Иными словами, имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают значение конституционно-наследственного статуса в появлении различных изменений офисных и амбулаторных показателей АД у изученной категории пациентов и позволяют обосновать необходимость, во-первых, учета фенотипа при ведении беременных, а, во-вторых, применения СМАД при их обследовании. Такой подход будет способствовать оптимизации лечения женщин с повышенным АД на основе дифференцированного принципа в коррекции стабильной и лабильной АГ, включая случаи изолированной офисной гипертензии по типу гипертензии белого халата.

ВЫВОДЫ

1. Среди беременных, в III триместре гестации, при офисном измерении АД регистрируются обе крайние формы его дисрегуляции, но случаи гипертензии/предгипертензии встречаются заметно чаще, чем гипотензии. При этом у диспластичных женщин как гипо-, так и гипертензивные реакции отмечаются практически в полтора раза чаще по сравнению с пациентками, отличающимися нормальным фенотипом.

2. Сравнение результатов офисного и мониторингового определения АД позволяет выявить нередкое наличие лабильных форм как гипер-, так и гипотензии у женщин, госпитализированных для сохранения беременности. Лабильные формы дисрегуляции АД среди указанного контингента выявляются как в виде изолированных офисных, так и скрытых (маскированных) вариантов.

3. На встречаемость и характер перечисленных форм и вариантов дисрегуляции давления у беременных заметное влияние оказывает наличие внешних и внутренних признаков дисэмбриогенеза в рамках различных синдромов и фенотипов дисплазии соединительной ткани.

4. Для эффективного ведения беременности следует рекомендовать использование суточного мониторинга АД во взаимосвязи с традиционным его определением, как эффективный подход к углубленной верификации различных типов дисрегуляции давления, встречаемость которых в

немалой степени зависит от особенностей конституционно-наследственного статуса пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорогова И.В., Бартош Л.Ф., Усанов В.Д. и др. Возможность суточного мониторинга артериального давления у беременных для прогнозирования преэклампсии. Вестник акушерства и гинекологии. 2002; 28: 32–5.
2. Стрюк Р.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 280.
3. Недогада С.В. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин. Проблемы женского здоровья. 2007; 1: 47–57.
4. Петрова М.М., Петрова В.В. Течение и исходы беременности у женщин с артериальной гипертонией. Проблемы женского здоровья. 2010; 1: 25–8.
5. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М: Триада-Х, 2003: 816.
6. Макацария А.Д., Юдаева Л.С. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями. М: Медицина, 2005: 128.
7. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М: ВНОК, 2012: 65.
8. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2002;40(7): 1298–304.
9. Евсевьева М.Е., Никулина Г.П., Сергеева О.В. и др. О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и дисрегуляции АД у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(2): 41–7.
10. Maron B.J., Chaitman B.R., Ackerman M.J., et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. Circulation. 2004; 109 (22): 2807–16.
11. Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 4–8.
12. Мартынов А. И., Степура О. В., Остроумова О. Д. и др. Результаты суточного мониторинга артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами. Терапевтический архив 1999; 72 (4): 34–40.
13. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Чукарева Н.А. Гестационная гипертензия. Критерии и методы диагностики. Принципы терапии. М: Триада-Х, 2003: 136.
14. Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Никулина Г.П. и др. Особенности суточного профиля АД у лиц молодого возраста по данным работы центра студенческого здоровья. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (3): 270–7.

15. JNC 7 Express. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003.2007
16. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007; 28(12): 1462–536.
17. Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Никулина Г.П. и др. Суточный профиль артериального давления и факторы сердеч-

- но-сосудистого риска у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(4): 30–5.
18. Brawnwald E., Zipes D., Libby P. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. W.B. Saunders Company 2008; 2297.
19. Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В., Барт Б.Я. Клиническое значение нарушений суточного профиля артериального давления у беременных, возможности медикаментозной профилактики гестационных гипертензивных осложнений. Акушерство и гинекология. 2011; 8: 54–60.
20. Аль Лада Юсеф. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2006: 22.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

На журнал Вы можете подписаться в любом почтовом отделении России по каталогу «Роспечать» Индекс издания 33166.

Подписку через редакцию можно оформить с любого номера.

Стоимость подписки на годовой комплект:

для физ. лиц – 600 рублей.
для юр. лиц – 1 200 рублей.

На полугодовой комплект:

для физ. лиц – 300 рублей.
для юр. лиц – 600 рублей.

Чтобы оформить подписку, необходимо:

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

Для выставления счета юридическим лицам необходимо прислать заявку по e-mail: stv-medicoms@yandex.ru или по факсу: (499) 978-1676.

В заявке необходимо указать реквизиты организации, период подписки, контактный телефон, e-mail, ответственное лицо.

И з в е щ е н и е

Форма № ПД-4



000 «Медиком»

(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

(наименование банка получателя платежа)

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

«Проблемы женского здоровья»

с № _____ по № _____

(подписка на журнал)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

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

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

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

Кассир

000 «Медиком»

(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

(наименование банка получателя платежа)

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

«Проблемы женского здоровья»

с № _____ по № _____

(подписка на журнал)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

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

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

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

Квитанция
Кассир

Подпись плательщика _____

ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Атеротромбоз играет ведущую роль в развитии острого коронарного синдрома, а наличие сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств оказывает негативное влияние на его течение и прогноз. Гендерным различиям в течении ишемической болезни сердца в настоящее время уделяется особое внимание. Целью исследования явилось изучение гендерных особенностей тревожно-депрессивных расстройств и системы гемостаза у больных острым коронарным синдромом. Показано, что у женщин с острым коронарным синдромом тревожно-депрессивные расстройства выражены в большей степени, чем у мужчин. Как у женщин, так и у мужчин с острым коронарным синдромом наблюдается эндотелиальная дисфункция и активация внутри-сосудистого свертывания. У женщин с ОКС по сравнению с мужчинами эффект от антиагрегантной терапии выражен в меньшей степени.

Ключевые слова: женщины, мужчины, острый коронарный синдром, тревожно-депрессивные расстройства, гемостаз.

Atherothrombosis is playing a leading role in the development of acute coronary syndrome, and the presence of underlying anxiety and depression disorder has a negative impact on its course and prognosis. Gender differences in the course of coronary heart disease is now being given special attention. The purpose of the research was to study gender-specific anxiety and depressive disorders and system of hemostasis of patients with acute coronary syndrome. It is shown that women with acute coronary syndrome anxiety-depressive disorders are expressed to a greater extent than men. Women and men with acute coronary syndromes have endothelial dysfunction and activation of intravascular coagulation. In comparison with men, women with acute coronary syndromes have the effect of antiplatelet therapy which is less expressed.

Key words: women, men, acute coronary syndrome, anxiety and depression disorder, hemostasis.

Н.Ю. Шимохина^{1,3},
М.М. Петрова¹,
А.А. Савченко^{1,2},
М.С. Пилюгина¹,
И.К. Чижикова³,
М.В. Килина³,
Н.В. Шкор³
¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск
³МБУЗ ГКБСМП им. Н.С. Карповича, г. Красноярск

 **ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Шимохина
Наталья Юрьевна,**
к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-кардиолог МБУЗ ГКБСМП им. Н.С. Карповича
Адрес: 660062, Красноярск,
ул. Курчатова, 17
Тел.: (923) 411-02-24
e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда (ОИМ) в силу общности первоначальных симптомов и стремительности развития объединены одним обобщающим термином — острый коронарный синдром (ОКС). Кроме того, эти состояния имеют единый патогенез — их морфологической основой является «нестабильная» атеросклеротическая бляшка с нарушением целостности сосудистого эндотелия или наличием дефекта покрышки [1, 2]. Несмотря на современную антитромботическую терапию, главной клинической проблемой ОКС является тромбообразование на месте поврежденной атеросклеротической бляшки [3].

Современная медицина последние годы пристальное внимание уделяет различиям в течении заболеваний у мужчин и женщин, т.е. наличию гендерных особенностей. Фрамингемское исследование впервые обнаружило существенные отличия ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и женщин [4, 5]. В период перед менопаузой распространенность ИБС у женщин относительно низка, а после 70 лет как у мужчин, так и у женщин одинакова. Кроме того, у мужчин вероятность возникновения тромботических событий в возрасте до 40 лет выше, чем у женщин, но после 50 лет тромбозы возникают приблизительно с одной и той же частотой как у мужчин, так и у женщин [6]. Смертность от сердечно-сосудистых причин у женщин составляет 55%, а у мужчин — 43%. Исходы ИБС для мужчин в целом более благоприятны, чем для женщин [4, 7].

Тревожно-депрессивные расстройства распространены и связаны с увеличением смертности как у мужчин, так и у женщин, страдающих ИБС. В ряде исследований показано, что наличие расстройств аффективного спектра (депрессии и тревоги) во время ОИМ в 2–3 раза повышает риск смерти пациентов [8–11]. Несмотря на убедительные данные о том, что такие факторы, как женский пол и наличие депрессии, негативно влияют на течение ИБС [12, 13], до сих пор не ясны патофизиологические механизмы, объясняющие гендерные особенности тревожно-депрессивных расстройств и ге-

мостазиологических изменений у пациентов с де- стабилизацией течения ИБС.

Целью исследования явилось изучение гендер- ных особенностей тревожно-депрессивных рас- стройств и системы гемостаза у больных острым ко- ронарным синдромом.

МЕТОДЫ

Место проведения: исследование проведено на базе инфарктного отделения и в клинико-диагности- ческой лаборатории МБУЗ ГКБСМП им. Н.С. Кар- повича (г. Красноярск) в период с 2011 по 2012 г.

Участники исследования: в исследование вклю- чены мужчины и женщины в первые 24 ч после раз- вития ОКС, систематически не принимавшие до госпитализации антиагреганты и антикоагулянты. Обязательным условием было наличие подписан- ного пациентами информированного согласия. В исследование не включали больных с выраженной сопутствующей соматической патологией, сахар- ным диабетом, кардиогенным шоком. В качестве контроля обследованы (проведено ЭхоКС, Холте- рЭКГ, проба с физической нагрузкой – тредмил, психометрическое исследование) относительно здоровые добровольцы обоего пола без сердечно- сосудистых заболеваний, проходившие профилак- тический осмотр в МБУЗ ГКБСМП им. Н.С. Кар- повича (г. Красноярск).

Обследование: ОКС – термин, объединяющий нестабильную стенокардию и острый инфаркт мио- карда с подъемом или без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). Диагноз ОКС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК 2007 г. [14] на основании клинических данных (характерных жа- лоб пациента на загрудинные боли, возникшие в от- вет на нагрузку и эмоциональное напряжение, одыш- ку), изменений ЭКГ (подъем сегмента ST \geq 0,5 мм, депрессия ST \geq 1 мм, появление предположительно новой полной блокады левой ножки пучка Гиса, ишемических (коронарных) зубцов T), лабораторных показателей (активность МВ-фракции креатинфос- фокиназы и тропонина I) и данных трансторакаль- ной эхокардиографии (оценка регионарной сегмен- тарной сократимости левого желудочка).

Психометрическое исследование: на 3–5-е сут- ки ОКС для количественной самооценки уровня тревожности в настоящий момент, реактивной тревожности (РТ) как состояния и личностной тревожности (ЛТ) как устойчивой характеристики человека использовали шкалу Спилбергера-Хани- на (Spielberger State Trait Anxiety Inventory, STAI). При этом низкая тревожность считалась при оценке \leq 45 баллов, умеренно повышенная –

46–56 баллов, высокая – более 56 баллов [15, 16]. Кроме того, больные были протестированы с по- мощью разработанного в 1983 г. A.S. Zigmond и R.P. Snaithe опросника госпитальной шкалы трево- ги и депрессии (the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). При интерпретации данных выделяют 3 подшкалы с учетом суммарного показателя: 0–7 баллов – норма; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; \geq 11 баллов – кли- нически выраженная тревога/депрессия [17]. Так же для скрининга и оценки степени тяжести деп- рессивного состояния больные заполняли опрос- ник депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Результаты учитывали по следующим катего- риям: 0–9 баллов – отсутствие депрессии; 10–15 бал- лов – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 баллов – умеренная депрессия; 20–29 баллов – выраженная депрессия (средней тяжести); \geq 30 баллов – тяжелая депрессия [18]. Кроме того, для выявления и оцен- ки степени выраженности депрессии использовалась шкала самооценки депрессии центра эпидеми- ологических исследований США (Center for epi- demologic studies depression scale, CES-D). Полу- ченные данные учитывали следующим образом: \leq 17 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 18–26 баллов – легкая депрессия, 26–30 баллов – депрессия средней тяжести, \geq 31 балла – тяжелая депрессия [19].

Исследование плазменного гемостаза: на анали- заторе STA-COMPACT (Швейцария) определяли содержание фибриногена, международное нормали- зованное отношение (МНО), активированное час- тичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень Д-димера, растворимых фибрин-мономерных комп- лексов (РФМК), антитромбина III (АТ III) [20].

Исследование сосудисто-тромбоцитарного ге- мостаза: на агрегометре «LA230-2 БИОЛА» (Рос- сия) осуществляли подсчет числа тромбоцитов, оп- ределяли агрегацию тромбоцитов, спонтанную и индуцированную, с применением в качестве ин- дукторов аденозиндифосфата (АДФ) в дозах 0,1 мкМ и 5 мкМ и адреналина в дозе 10 мкг/мл. Определялась концентрация фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови [20].

Исследование системы гемостаза проводилось в первые 24 ч после госпитализации пациентов в палату интенсивной терапии и в динамике на 10-е сутки. В группе контроля проводилось однок- ратное определение показателей системы гемоста- за и психометрическое исследование.

Статистический анализ: описание выборки про- изводили с помощью подсчета медианы (Me) и ин- терквартильного размаха в виде 25 и 75 проценти-

лей (С25 и С75). Описание количественных признаков при параметрическом распределении данных осуществлено с помощью среднего арифметического значения $\pm \sigma$. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни, для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли U критерий Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика участников исследования: обследовано 60 пациентов в первые 24 ч после развития ОКС (средний возраст $61,1 \pm 1,1$ лет, 29 мужчин и 31 женщина). Гипертоническая болезнь выявлена у 56 (93,3%) пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 35 (58,3%) человек, 6 (10%) больных имели постоянную форму фибрилляции предсердий, 9 (15%) – пароксизмальную форму мерцательной аритмии. Длительность ИБС составила в среднем $6,4 \pm 0,7$ лет, длительность гипертонической болезни – $6,0 \pm 0,8$ лет. ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ при поступлении диагностирован у 25 (41,7%) пациентов, причем в связи с поздним обращением за медицинской помощью (в

среднем $8,4 \pm 1,3$ ч от начала заболевания) тромболитическая терапия в нашем исследовании не проводилась. Диагноз ОИМ верифицирован у 37 (61,7%) человек, при этом инфаркт миокарда с зубцом Q диагностирован у 20 (33,3%) пациентов. Нестабильная стенокардия установлена у 23 (38,3%) обследованных. В группу контроля включены 50 относительно здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст $59,6 \pm 1,4$ года, 27 мужчин и 23 женщины).

Оценка тревоги и депрессии у больных ОКС

По шкале Спилбергера-Ханина у мужчин показатель ЛТ на 3–5-е сутки после развития ОКС составил 47 (41; 56) баллов, у женщин – 50 (39; 57) баллов, при этом достоверно превышая показатели группы контроля 40 (36; 41) и 36 (31; 39) баллов соответственно как в группе мужчин ($p = 0,043$), так и в группе женщин ($p = 0,018$). Низкий уровень ЛТ выявлен у 2 (6,5%) женщин и у 4 (13,8%) мужчин, умеренное повышение ЛТ было выявлено у 6 (19,4%) женщин и у 9 (31,0%) мужчин, тогда как высокая ЛТ обнаружена у 23 (74,1%) женщин и у 16 (55,2%) мужчин. Достоверных различий между показателями ЛТ в группах больных ОКС в зависимости от пола выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Показатели тревоги и депрессии у больных ОКС (Me; C₂₅-C₇₅)

Группа контроля			Основная группа (3–5-е сутки ОКС)				
мужчины <i>n</i> = 27	женщины <i>n</i> = 23	<i>P</i>	мужчины <i>n</i> = 29	<i>P</i> ₁	женщины <i>n</i> = 31	<i>P</i>	<i>P</i> ₁
Оценка ЛТ по шкале Спилбергера-Ханина, баллы							
40 36–41	36 31–39	0,120	47 41–56	0,043	50 39–57	0,556	0,018
Оценка РТ по шкале Спилбергера-Ханина, баллы							
39 34–42	36 33–39	0,308	45 38–50	0,001	57 42–60	0,030	0,036
Оценка тревоги по шкале HADS, баллы							
5 3–6	5 4–6	0,922	9 7–11	0,005	11 8–12	0,778	0,001
Оценка депрессии по шкале HADS, баллы							
4 3–6	3 2–4	0,209	10 5–11	0,008	12 6–13	0,031	0,005
Оценка депрессии по шкале BDI, баллы							
6 4–8	5 4–6	0,344	18 10–24	0,046	29 14–31	0,011	0,042
Оценка депрессии по шкале CES-D, баллы							
10 6–12	11 6–13	0,770	24 19–30	0,023	26 18–32	0,893	0,015

Примечание: *P* – достоверность различий между показателями мужчин и женщин; *P*₁ – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе.

Значения РТ у больных ОКС составили 45 (38; 50) баллов у мужчин и 57 (42; 60) баллов у женщин, достоверно превышая показатели контроля 39 (34; 42) и 36 (33; 39) баллов соответственно ($p = 0,001$ для мужчин и $p = 0,036$ для женщин). Низкая РТ обнаружена у 19 (65,1%) мужчин и 5 (16,1%) женщин, умеренно повышенная – у 6 (20,1%) мужчин и 10 (32,3%) женщин, высокая – у 4 (13,8%) мужчин и 16 (51,6%) женщин. При оценке РТ по шкале Спилбергера-Ханина получены достоверные различия между группой мужчин и женщин с ОКС ($p = 0,030$) (табл. 1).

По шкале HADS у больных с ОКС показатель тревоги составил 9 (7; 11) баллов у мужчин и 11 (8; 12) баллов у женщин, достоверно превышая значения в группе контроля 5 (3; 6) и 5 (4; 6) баллов соответственно ($p = 0,005$ для мужчин и $p = 0,001$ для женщин). Низкий уровень тревоги выявлен у 7 (24,1%) мужчин и 5 (16,1%) женщин, субклинически выраженная тревога – у 9 (31,0%) мужчин и 12 (38,7%) женщин, клинически выраженная тревога – у 13 (44,9%) мужчин и 14 (45,2%) женщин. Достоверных различий в зависимости от пола у больных ОКС получено не было (табл. 1).

Показатель депрессии по шкале HADS у больных с ОКС составил 10 (5; 11) баллов у мужчин и 12 (6; 13) баллов у женщин и достоверно превышал значения группы контроля 4 (3; 6) и 3 (2; 4) баллов соответственно ($p = 0,008$ для мужчин и $p = 0,005$ для женщин). Низкий уровень депрессии был выявлен только у 5 (17,2%) мужчин и 3 (9,7%) женщин, субклинически выраженная депрессия обнаружена у 19 (65,6%) мужчин и 12 (38,7%) женщин, клинически выраженная депрессия – у 5 (17,2%) мужчин и 16 (51,6%) женщин. При этом получены достоверные различия между группой мужчин и женщин с ОКС ($p = 0,031$) (табл. 1).

По шкале депрессии BDI у больных ОКС значения составили 18 (10; 24) баллов у мужчин и 29 (14; 31) баллов у женщин, при этом показатели в обеих группах достоверно превышали контрольные 6 (4; 8) и 5 (4; 6) баллов соответственно ($p = 0,046$ для мужчин и $p = 0,042$ для женщин). Депрессия отсутствовала у 5 (17,2%) мужчин и 4 (12,9%) женщин, субдепрессия выявлена у 13 (44,8%) мужчин и 8 (25,8%) женщин, умеренная депрессия обнаружена у 8 (27,6%) мужчин и 10 (32,3%) женщин, депрессия средней тяжести установлена у 3 (10,4%) мужчин и 8 (25,8%) женщин и у 1 (3,2%) женщины выявлена тяжелая депрессия. При оценке депрессии получены достоверные различия между группой мужчин и женщин с ОКС ($p = 0,011$) (табл. 1).

У мужчин с ОКС показатель депрессии по шкале CES-D составил 24 (19; 30) балла, у женщин – 26 (18; 32) баллов, достоверно отличаясь от показателей контроля 10 (6; 12) и 11 (6; 13) баллов соответственно ($p = 0,023$ для мужчин и $p = 0,015$ для женщин). Не обнаружено симптомов депрессии у 6 (20,7%) мужчин и 5 (16,1%) женщин, легкая депрессия выявлена у 16 (55,2%) мужчин и 10 (32,3%) женщин, депрессия средней тяжести установлена у 7 (24,1%) мужчин и 15 (48,4%) женщин и у 1 (3,2%) женщины выявлена тяжелая депрессия. Не было получено достоверных различий между показателями мужчин и женщин с ОКС (табл. 1).

Оценка показателей коагуляционного гемостаза у больных ОКС

Показатели коагуляционного гемостаза у обследованных мужчин и женщин представлены в таблице 2. На протяжении всего наблюдения как у мужчин, так и у женщин с ОКС выявлена стойкая гиперфибриногенемия. Как у мужчин, так и у женщин с ОКС отмечается достоверное повышение уровня РФМК в 1-е и 10-е сутки обследования, указывающего на высокую тромбинемия. У мужчин в 1-е сутки госпитализации уровень Д-димера – продукта деградации фибрина достоверно превышает показатели контроля, снижаясь в динамике заболевания на 10-е сутки. У женщин, наоборот, в 1-е сутки обследования уровень Д-димера не отличается от контрольного, а к выписке на 10-е сутки достоверно его превышает. Антикоагуляционный потенциал крови мужчин с ОКС в 1-е сутки заболевания заметно снижен в сравнении с контролем, но на 10-е сутки происходит его нормализация и уровень антитромбина III – основного физиологического антикоагулянта системы гемостаза – достоверно не отличается от контрольного. Тогда как у женщин с ОКС уровень антитромбина III достоверно не отличается от показателей контроля на всех этапах исследования, причем в 1-е сутки заболевания он достоверно превышает показатели мужчин. В 1-е сутки госпитализации в ответ на антикоагулянтную терапию показатели ТВ и АЧТВ как у мужчин, так и у женщин с ОКС достоверно выше, чем в группе контроля, а к выписке, на 10-е сутки их значения снижаются до нормы. У женщин с ОКС не обнаружено статистически достоверных различий в динамике заболевания.

Оценка показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ОКС

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у обследованных представлены в таблице 3. У женщин с ОКС как в 1-е сутки госпитализации, так и на 10-е сутки отмечается тромбоцитоз, тогда как у

Показатели коагуляционного гемостаза у больных ОКС (Ме; C₂₅-C₇₅)

Показатели	Группа контроля		Основная группа									
	мужчины n = 27	женщины n = 23	мужчины n = 29				женщины n = 31					
			1-е сутки	P ₁	10-е сутки	P ₁	P ₂	1-е сутки	P ₁	10-е сутки	P ₁	P ₃
Фибриноген, г/л	2,9 2,6–3,7	2,9 2,6–3,4	3,7 2,9–4,9	0,004	3,9 3,3–4,8	0,001	0,532	4,0 3,6–4,5	0,001	3,8 3,6–5,2	0,001	0,472
P	0,899							0,325		0,463		
РФМК, мг%	6,8 5,5–8,5	7,5 6,3–9,8	14,5 10,0–22,0	0,001	15,5 10,0–22,0	0,001	0,866	14,5 10,0–21,0	0,001	12,0 9,0–21,0	0,001	0,700
P	0,114							0,641		0,282		
Д-димер, нг/мл	220,0 181,0–220,0	220,0 166,5–225,0	364,5 220,0–1460,0	0,008	341,5 200,5–1885,0	0,058	0,751	284,5 131,0–807,0	0,169	505,0 201,5–756,5	0,023	0,080
P	0,508							0,139		0,835		
Антитромбин III, %	99,5 93,0–108,0	94,0 87,0–98,5	86,0 80,0–96,0	0,001	93,0 81,0–104,0	0,066	0,001	88,5 85,5–103,0	0,720	98,0 86,0–104,0	0,433	0,570
P	0,056							0,011		0,142		
ТВ, сек	15,9 14,7–17,5	15,7 14,7–16,6	16,8 16,0–19,8	0,016	15,6 14,8–17,0	0,973	0,100	17,6 16,0–20,4	0,011	16,8 15,8–18,6	0,411	0,248
P	0,853							0,660		0,007		
АЧТВ, сек	35,5 33,4–37,2	33,6 32,1–35,8	37,3 33,3–40,8	0,005	35,0 32,8–37,0	0,794	0,014	35,8 31,3–37,4	0,003	34,5 34,4–38,7	0,214	0,265
P	0,144							0,430		0,126		

Примечание: P – достоверность различий между показателями мужчин и женщин; P₁ – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе; P₂ – достоверность различий между показателями мужчин в динамике заболевания; P₃ – достоверность различий между показателями женщин в динамике заболевания.

мужчин количество тромбоцитов достоверно не отличается от показателей контроля. В 1-е сутки заболевания уровень спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) и стимулированной агрегации тромбоцитов (АТ) АДФ в дозе 0,1 мкМ как в группе мужчин, так и в группе женщин достоверно превышает контрольный уровень. На 10-е сутки обследования уровень САТ все еще остается значительно повышен в сравнении с контролем как у мужчин, так и у женщин с ОКС. В ответ на антиагрегантную терапию значения АТ индуцированной АДФ 0,1 мкМ как у мужчин, так и у женщин на 10-е сутки госпитализации снижаются и не отличаются от контрольных, причем у мужчин происходит достоверное уменьшение САТ и АТ стимулированной АДФ 0,1 мкМ в сравнении с 1-ми сутками. На протяжении всего обследования уровни АТ индуцированной АДФ в дозе 5 мкМ и адреналином как в группе мужчин, так и в группе женщин достоверно меньше значений контроля, причем у мужчин в ответ на терапию антиагрегантами происходит значимое снижение данных показателей в динамике заболевания. В 1-е сутки заболевания уровень фактора Виллебранда – общепризнанного маркера эндотелиальной дисфунк-

ции достоверно повышен как у мужчин, так и у женщин с ОКС. На 10-е сутки обследования происходит снижение значений ФВ в обеих группах больных и они не отличаются от показателей контроля. Статистически достоверных изменений показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у женщин с ОКС в динамике заболевания не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные последних лет свидетельствуют о том, что наличие сопутствующих ОКС расстройств аффективного спектра (депрессии и тревоги) оказывает негативное влияние на его течение и прогноз [9, 10, 11]. В настоящем исследовании при оценке аффективных нарушений у больных ОКС с учетом гендерных различий обнаружено, что как в группе мужчин, так и в группе женщин тревожно-депрессивные расстройства встречаются достоверно чаще, чем в группе контроля. В сравнении с мужчинами, больными ОКС, у женщин значимо чаще отмечается высокий уровень реактивной тревожности, определенный с помощью шкалы Спилбергер-Ханина. При оценке аффективных симптомов по шкалам HADS и BDI у мужчин с ОКС в сравнении

Таблица 3

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ОКС (Ме; C₂₅-C₇₅)

Показатели	Группа контроля		Основная группа									
	мужчины n = 27	женщины n = 23	мужчины n = 29				женщины n = 31					
			1-е сутки	P ₁	10-е сутки	P ₁	P ₂	1-е сутки	P ₁	10-е сутки	P ₁	P ₃
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	240,0 188,0–255,0	189,0 187,0–240,0	222,0 173,5–263,5	0,251	229,0 202,0–268,0	0,995	0,174	246,0 209,0–280,0	0,040	235,0 202,0–266,0	0,012	0,146
P	0,172							0,088		0,843		
САТ, усл. ед.	1,2 1,2–1,6	1,4 1,2–2,0	1,9 1,5–2,7	0,001	1,5 1,2–2,1	0,019	0,001	2,0 1,6–2,3	0,004	1,8 1,4–2,1	0,034	0,135
P	0,149							0,938		0,441		
АТ с АДФ 5 мкМ, %	43,7 24,2–49,6	33,4 25,0–43,2	16,8 11,1–33,5	0,001	11,9 8,1–20,9	0,001	0,021	19,0 10,6–30,9	0,001	18,4 11,5–28,5	0,001	0,522
P	0,383							0,975		0,082		
АТ с АДФ 0,1 мкМ, усл. ед.	1,6 1,3–2,1	1,9 1,6–2,3	2,4 1,8–3,1	0,001	1,8 1,5–2,5	0,154	0,002	2,4 1,8–2,8	0,007	2,0 1,6–2,6	0,129	0,286
P	0,157							0,607		0,428		
АТ с адреналином 10 мкг/мл, %	43,2 21,2–48,7	33,9 17,7–47,8	16,7 9,2–29,8	0,001	10,3 7,1–18,1	0,001	0,021	16,4 6,7–25,3	0,001	13,4 7,7–21,5	0,001	0,522
P	0,293							0,341		0,464		
Фактор Виллебранда, %	109,0 95,0–127,0	124,0 100,0–138,0	148,0 117,0–161,0	0,011	146,5 98,0–164,0	0,080	0,457	152,0 82,0–185,0	0,019	145,5 106,0–167,5	0,119	0,802
P	0,353							0,761		0,926		

Примечание: P – достоверность различий между показателями мужчин и женщин; P₁ – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе; P₂ – достоверность различий между показателями мужчин в динамике заболевания; P₃ – достоверность различий между показателями женщин в динамике заболевания

с женщинами чаще выявлялась субклинически выраженная депрессия или субдепрессия, тогда как у женщин – клинически выраженная, умеренная и средней степени тяжести депрессия.

При оценке коагуляционного гемостаза следует учесть, что различий между больными с учетом гендерных аспектов относительно получаемой антикоагулянтной терапии не было: нефракционированный гепарин в дозе 20 000 единиц в сутки получали 12 (38,7%) пациенток и 9 (31,0%) мужчин, а низкомолекулярный гепарин – 19 (61,3%) женщин и 20 (69,0%) мужчин. В обеих группах на протяжении всего исследования наблюдается гиперфибриногенемия, тромбинемия и активация внутрисосудистого свертывания с последующим фибринолизом. При этом у женщин с ОКС в сравнении с мужчинами отмечается более сохраненный антикоагуляционный потенциал системы гемостаза. Терапевтическое воздействие заключалось в отчетливом увеличении показателей ТВ и АЧТВ в 1-е сутки госпитализации как в группе мужчин, так и в группе женщин на фоне приема антикоагулянтов.

При изучении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза отметим, что одним из условий включения пациентов в исследование было отсутствие догоспитального приема антиагрегантных препаратов. Между мужчинами и женщинами с ОКС не было различий относительно антиагрегантной терапии в стационаре: согласно рекомендациям ВНОК [14] при отсутствии противопоказаний нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты (АСК) – 250 мг/сутки и клопидогрела – 300 мг/сут давалась всем пациентам с ОКС сразу же при поступлении. В дальнейшем комбинацию АСК в дозе 125 мг в сутки с клопидогрелем в дозе 75 мг/сут получали 28 (90,3%) пациенток и 25 (86,2%) мужчин. Несмотря на это, в 1-е сутки госпитализации как у мужчин, так и у женщин с ОКС отмечаются высокие в сравнении с контролем уровни САТ и АТ стимулированной АДФ в низкой дозе – 0,1 мкМ. Причем у женщин на протяжении всего исследования в сравнении с контролем наблюдается значимый тромбоцитоз. Вместе с тем, показатели АТ, стимулированной АДФ в более высокой дозе – 5 мкМ и адреналином как у мужчин, так и у женщин с ОКС в 1-е сутки

госпитализации значимо ниже, чем в группе контроля. Обнаруженный в нашей работе феномен гиперагрегации тромбоцитов в ответ на АДФ в дозе 0,1 мкМ, высокий уровень САТ и гипоагрегация кровяных пластинок в ответ на стимуляцию сильными индукторами в 1-е сутки госпитализации пациентов, может свидетельствовать о функциональном истощении активированных тромбоцитов.

У мужчин с ОКС на 10-е сутки обследования в ответ на антиагрегантную терапию происходит значимое снижение показателей САТ, агрегации тромбоцитов, стимулированной АДФ в дозе 5 и 0,1 мкМ и адреналином. Тогда как у женщин с ОКС, несмотря на лечение антиагрегантами, показатель САТ остается повышенным в сравнении с контролем, а АТ, индуцированная АДФ в дозе 0,1 мкМ, не отличается от контрольного уровня. В 1-е сутки госпитализации эндотелиальное повреждение как у мужчин, так и у женщин с ОКС выражено в равной мере и регрессирует в обеих группах больных на 10-е сутки к выписке из стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревожно-депрессивные расстройства у больных ОКС женщин в сравнении с мужчинами выражены в большей степени, при этом у мужчин преобладает субдепрессия, а у женщин — выраженная и средней степени тяжести. Независимо от пола у больных ОКС наблюдается дисфункция эндотелия и высокая протромботическая активность плазменного гемостаза, однако у женщин в сравнении с мужчинами сохранен антикоагуляционный потенциал свертывающей системы крови. Вместе с тем, функциональное истощение тромбоцитов в большей степени выражено у женщин с ОКС, кроме того, по сравнению с мужчинами отмечается недостаточный гипоагрегационный эффект комбинированной антитромбоцитарной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Arbab-Zadeh A., Nakano M., Virmani R. et al. Acute coronary events. *Circulation*. 2012; 125(9): 1147–56.
- Abbate R., Cioni G., Ricci I. et al. Thrombosis and acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2012; 129(3): 235–40.
- Packard K.A., Campbell J.A., Knezevich J.T. et al. Emerging antiplatelet therapy for coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(3): 244–73.
- Семакина С.В., Сайгигов Р.Т., Глезер М.Г. Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики инфаркта миокарда и ранний постгоспитальный прогноз заболевания у мужчин и женщин. *Проблемы женского здоровья*. 2010; 5(2): 12–21.
- Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л. Гендерные различия клинической и прогностической значимости повышенной тревожности при Q-образующем инфаркте миокарда. *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6(3): 48–55.
- Zuern C.S., Lindemann S., Gawaz M. Platelet function and response to aspirin: gender-specific features and implications for female thrombotic risk and management. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35(3): 295–306.
- Курочкина О.Н., Спасский А.А., Хохлов А.Л. Течение инфаркта миокарда с позиций гендерных различий: результаты ретроспективного исследования. *Проблемы женского здоровья*. 2012; 7(3): 18–23.
- Pizzi C., Santarella L., Costa M.G. et al. Pathophysiological mechanisms linking depression and atherosclerosis: an overview. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26(4): 775–82.
- Zuidersma M., Thombs B.D., de Jonge P. Onset and recurrence of depression as predictors of cardiovascular prognosis in depressed acute coronary syndrome patients: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2011; 80(4): 227–37.
- Parker G., Hyett M., Walsh W. et al. Specificity of depression following an acute coronary syndrome to an adverse outcome extends over five years. *Psychiatry Res*. 2011; 185(3): 347–52.
- Kronish I.M., Chaplin W.F., Rieckmann N. et al. The effect of enhanced depression care on anxiety symptoms in acute coronary syndrome patients: findings from the COPES trial. *Psychother Psychosom*. 2012; 81(4): 245–7.
- Doering L.V., McKinley S., Riegel B. et al. Gender-specific characteristics of individuals with depressive symptoms and coronary heart disease. *Heart Lung*. 2011; 40(3): e4–14.
- Шимохина Н.Ю., Савченко А.А., Петрова М.М. и др. Оценка системы гемостаза и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин в динамике острого коронарного синдрома. *Проблемы женского здоровья*. 2013; 8(1): 18–22.
- Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. ВНОК, 2007; 146.
- Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press. 1983; 1–36.
- Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера. Л.: ЛНИИТЕК, 1976; 130.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361–70.
- Beck A.T., Ward C.M., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561–71.
- Radloff L.S. The CES-D-scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977; 1: 385–401.
- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2008; 296.

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Начало менопаузы у женщин сочетается с развитием коморбидных состояний. **Цель исследования:** оценить частоту и характер коморбидных состояний у женщин в различные декады климактерического периода. **Методы:** проанализированы медицинские карты 150 женщин в возрасте от 40 до 60 лет в различные периоды климактерия. **Результаты:** обращаемость женщин в поликлинику в пери- и постменопаузу к врачам различных специальностей увеличивается в 1,5–2 раза. Наиболее часто диагностируются ожирение, артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, панкреатит, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа. Менопауза приводит к увеличению числа и сочетания коморбидных состояний. Три и более заболевания в постменопаузе встречаются у 60% женщин. **Заключение:** в климактерический период увеличивается число женщин, имеющих коморбидную патологию и требующих наблюдения различных специалистов.

Ключевые слова: женщины, климактерический период, коморбидная патология, ожирение, артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, панкреатит, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа.

*The beginning of menopause in women, combined with the development of comorbid conditions. **The aim of the research:** estimate of the frequency and nature of comorbid conditions among women in different decades of the climacteric period. **Methods:** analyzed the medical records of 150 women aged 40 to 60 years in different periods of climacteric. **Results:** the number of women in the clinic in the peri- and menopause to doctors of various specialties increases in 1,5–2 times. The most often diagnosed obesity, arterial hypertension, cholelithiasis, chronic cholecystitis, pancreatitis, diseases of the thyroid gland, diabetes mellitus type 2. Menopause leads to an increase combination of illnesses comorbidity. Three or more of the disease in postmenopausal found in 60% of women. **Conclusion:** In menopause increases the number of women with comorbid pathology and requiring observation of various health specialists.*

Key words: womens, menopause, comorbid pathology, obesity, arterial hypertension, cholelithiasis, chronic cholecystitis, pancreatitis, diseases of the thyroid gland, diabetes mellitus type 2.

**Н.В.Красникова,
Г.Н.Шеметова**
ГБОУ ВПО
«Саратовский
Государственный
медицинский
университет
им. В.И.Разумовского
Минздравсоцразвития
России»



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Красникова
Наталья Валентиновна,**
доцент кафедры поликлинической терапии
Саратовского государственного
медицинского
университета
им. В.И.Разумовского
Адрес: 410012, Саратов,
Б. Казачья, 112
тел: (8452)56-29-78
e-mail: dasha747@
yandex.ru

Климактерический период занимает существенный период времени в жизни женщин. Климактерий (от греч. *climacter* – ступень лестницы) – это физиологический отрезок времени в течение которого на фоне возрастных изменений в организме женщины развиваются инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением генеративной и менструальной функции. В периоде климактерия выделяют три декады: ранний климактерий – 35–45 лет, перименопаузальный климактерический период – 46–55 лет, поздний климактерий – 56–65 лет [1], в течение которых происходят гормональные нарушения и на их фоне развивается различная соматическая патология. Преобладающими в инволюционном периоде процесса старения женщин являются гормональные изменения, характеризующиеся уменьшением содержания уровня эстрогенов. На фоне гипоестрогении у женщин начинает развиваться широкий спектр заболеваний – артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром, миокардиодистрофия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) 2-го типа, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), а также психосоматические расстройства, депрессия. Как правило, женщина уже в начале климактерического периода имеет несколько соматических (коморбидных) заболеваний.

Под коморбидностью понимают сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [2, 3].

Выделяют следующую типологию коморбидности заболеваний: случайная – заболевания не связаны между собой, причинная – общие причины вызывают болезни, осложненная – основное заболевание вызывает другое, неуточненная – состояния связаны, но причины точно не определены [4].

Коморбидность увеличивается с 10% у лиц молодого возраста (моложе 19 лет) до 80% у лиц 80 лет и старше [5].

В климактерии на фоне изменения гормонального фона у женщин формируется соматическая патология, что требует совместных усилий врачей различных специальностей по ведению женщин в этот период.

Целью настоящего исследования явилось установить частоту и характер коморбидных состояний у женщин в различные декады климактерического периода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одномоментное (поперечное) исследование

Место проведения

Исследование проводилось на базе ММУ «Поликлиника № 10» г. Саратова. Период проведения исследования с сентября 2011 года по март 2012 года.

Участники исследования

Женщины в возрасте от 40 до 60 лет, находившиеся на лечении в дневном стационаре по поводу терапевтической и неврологической патологии (артериальная гипертензия, язвенная болезнь, дорсопатии и др.).

Методы

Во время проведения лечения в дневном стационаре женщины проходили клинико-лабораторное обследование. В анализ взяты данные об индексе массы тела (ИМТ), отношении объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), общем холестерине (ОХС). Нормой считался уровень ОХС < 5,2 ммоль/л (автоматический биохимический анализатор MARS, Medison Co., Корея).

Для выявления коморбидной патологии, частоты обращаемости к врачам различных специальностей в течение календарного года проводился ретроспективный анализ медицинской документа-

ции: «Медицинская карта стационарного больного» форма №003/2-у, «Медицинская карта амбулаторного больного» форма № 025/у. Диагноз в медицинских картах устанавливался в соответствии с МКБ-10.

Статистический анализ

Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ Statistica 6,0. При описании количественных показателей с нормальным распределением приводили среднее значение (M) и стандартное отклонение. Для качественных показателей определяли частоту выявления показателя в процентах. Сравнение значений количественных признаков в группах выполнено с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок, качественных признаков с помощью критерия Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ были включены медицинские документы 150 женщин, которых разделили на 3 группы по 50 человек:

1) женщины в раннем климактерическом периоде (с сохраненной менструацией), средний возраст $42,2 \pm 1,8$ года;

2) женщины в перименопаузальном периоде (от начала климактерических симптомов: нерегулярная менструация, симптомы эстроген-дефицитного состояния, до 2 лет после последней самостоятельной менструации) возраст $50,1 \pm 3,2$ года;

3) женщины в постменопаузе (менструация отсутствовала от 2 до 8 лет) возраст пациенток составил $54,4 \pm 3,8$ года.

В результате проведенного исследования установлено, что у обследуемых женщин обращаемость к врачам различных специальностей в перименопаузальном периоде выше в 1,5–2 раза, чем у женщин в раннем климактерическом периоде (таблица 1).

Таблица 1

Обращаемость женщин в поликлинику к врачам различных специальностей за 2011–2012 гг.

Специалисты	Ранний климактерический период ($n = 50$) абс. (%)	Перименопауза ($n = 50$) абс. (%)	Постменопауза ($n = 50$) абс. (%)
Гинеколог	7 (14)	17 (34)**	15 (30)*
Терапевт	11 (22)	18 (36)	24 (48)*
Эндокринолог	8 (16)	10 (20)	12 (24)*
Гастроэнтеролог	6 (12)	6 (12)	12 (24)*, #
Невролог	9 (18)	9 (18)	14 (28)*, #

Примечание. Достоверность различий * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ при сравнении с показателями 1 группы, # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$ – при сравнении показателей 2 и 3-ей группы.

Как видно из их таблицы (табл. 1) в раннем периоде климактерия пациентки нуждались в консультации терапевта, невролога и эндокринолога, в перименопаузе при нарастании нейровегетативной симптоматики в наблюдении терапевта, гинеколога и эндокринолога, а в постменопаузальном периоде в большей степени требовалось наблюдение терапевта, гинеколога и невролога.

Наиболее часто у женщин в климактерическом периоде диагностировалось ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м² или ОТ/ОБ более 0,85), АГ (АД ≥ 140 и 90 мм рт. ст.), ЖКБ, хронический холецистит, панкреатит, заболевания щитовидной железы, дорсопатии (таблица 2).

Достоверные различия по частоте встречаемости заболеваний получены среди женщин в перименопаузе по ожирению, АГ, ЖКБ, варикозной болезни нижних конечностей, мочекаменной болезни, миомы матки и анемии. У пациенток в постменопаузе достоверно чаще, чем у регулярно

менструирующих женщин, встречались ожирение, АГ, ЖКБ, язвенная болезнь, варикозной болезни нижних конечностей, мочекаменная болезнь и сахарный диабет.

Гиперхолестеринемия была диагностирована в раннем климактерическом периоде у 43% женщин (в среднем ОХС составил $5,32 \pm 0,31$ ммоль/л), в период перименопаузы – в 52% случаев и в постменопаузе – у 78% пациенток (ОХС – $5,5 \pm 0,61$ ммоль/л и $6,4 \pm 0,75$ ммоль/л, соответственно). Значительное повышение ОХС в постменопаузе отмечалось у женщин с ИБС. ОХС более 5,0 ммоль/л в I группе отмечался у 51% женщин, во II и III групп 59% и 86% соответственно. У пациенток с постменопаузой ОХС более 4 ммоль/л выявлялся в 96% и с ИБС в 100% случаев.

Коморбидность заболеваний у женщин увеличивалась в менопаузе (табл. 3).

Так, три и более заболевания в 24% случаев определялись у женщин в раннем климактерическом периоде и в 60% в постменопаузе.

Таблица 2

Структура заболеваемости по нозологии у женщин в климактерии

Заболевание	Ранний климактерический период абс. (%)	Перименопауза абс. (%)	Постменопауза абс. (%)
Ожирение	17 (34)	34 (68)*	28 (56)* 1-3*
АГ	10 (20)	15 (30)	25 (50)**, #
ЖКБ /холецистэктомия	9/1 (18/2)	19/3 (38/6)**	11/7 (22/14)*
Холецистит, панкреатит	12 (24)	19 (38)	13 (26)
Гастрит, язвенная болезнь	3 (6)	7 (14)	13 (26)** 1-3**
Дорсопатия	9 (18)	13 (26)	12 (24)
Заболевания щитовидной железы	4 (8)	7 (14)	10 (20)* 1-3*
Варикозная болезнь нижних конечностей	3 (6)	6 (12)* 1-2*	11 (22)** 1-3**
Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит	4 (8)	8 (16)* 1-2*	15 (30)** 1-3**
Миома матки	3 (6)	6 (12)* 1-2*	2 (4)
Анемия	4 (8)	7 (14)* 1-2*	5 (10)
Сахарный диабет/НТГ	0/2 (0/4)	1/1 (2/2)	3/2 (6/4)* 1-3*
Онкология	0 (0)	1 (2)	2 (4)
ИБС	0 (0)	0 (0)	5 (10)

Примечание. Достоверность различий * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ при сравнении с показателями 1 группы, # $p < 0,05$; ## $p < 0,001$ – при сравнении показателей 2-й и 3-й группы.

Частота встречаемости коморбидной патологии в разных периодах климактерия

Количество заболеваний	Ранний климактерический период абс. (%)	Перименопауза абс. (%)	Постменопауза абс. (%)
Нет	8 (16)	4 (8)	3 (6)*
Одно	11 (22)	5 (10)*	6 (12)
Два	19 (38)	22 (44)	11 (22)##
Три и более	12 (24)	21 (42)*	30 (60)*

Примечание. Достоверность различий * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ при сравнении с показателями 1 группы, # $p < 0,05$; ## $p < 0,001$ – при сравнении показателей 2 и 3-ей группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В менопаузальный период у женщин нарастает частота соматической патологии, что зачастую связано с гормональными нарушениями [6]. Как видно из табл. 2 от 34 до 68% женщин в возрасте 40–60 лет страдают ожирением, разной степени выраженности. Наибольшее увеличение массы тела отмечается у женщин в перименопаузальный период, в связи с физиологическими особенностями женского организма. В этот период у женщин уменьшается выработка эстрогенов яичниками и из тестостерона (андростендиона) в жировой ткани начинает вырабатываться эстрон [7]. Изменение гормонального фона (уменьшение эстрогенов и рост андрогенов) приводит к увеличению жировой ткани. Большинство женщин с увеличенной массой тела (63%) в этот период имеют геноидное ожирение, т.е. коэффициент отношения объема талии ОТ/ОБ у них меньше 0,85 [8]. У женщин в постменопаузе, несмотря на некоторое уменьшение массы тела, преобладает андроиное ожирение, коэффициент отношения ОТ/ОБ более 0,85. Висцеральное ожирение выявлено в постменопаузальном периоде у 40% женщин, имеющих повышенную массу тела и у 5% женщин с нормальной массой тела.

В климактерическом периоде существует ряд предпосылок к развитию АГ, особенно в постменопаузальный период [9, 10]. Это связано с дисбалансом половых гормонов – резким снижением уровней эстрогенов и прогестерона и относительным избытком андрогенов. На фоне гормонального дисбаланса у женщин развивается ожирение, повышается активность симпатической нервной системы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция эндотелия, повышение солечувствительности [6, 11]. Число женщин с АГ в перименопаузе увеличивалось в 1,5 раза в постменопаузе – в 2,5 раза. В исследованиях, касающихся АГ у женщин, указывают на значимое увеличение числа коморбидных состояний в постменопаузе [11, 12].

ЖКБ имеет большую распространенность [13]. Большинство желчных камней в европейской популяции являются холестериновыми. При ожирении и переизбытке животной пищи происходит увеличение секреции в желчь «экзогенного» холестерина [14]. Увеличение массы жира тела на 1 кг приводит к приросту экскреции холестерина приблизительно на 20 мг/сут [14]. Риск развития ЖКБ у женщин увеличивается в связи с накоплением триглицеридов [15]. У обследованных нами пациенток ЖКБ сочеталась с гиперлипидемией, ожирением и сахарным диабетом типа 2. Определялась взаимосвязь таких заболеваний как хронический холецистит, хронический панкреатит с ожирением и ЖКБ, что отмечают и другие авторы [13].

Способствовать формированию тиреоидной патологии в период перименопаузы на фоне дефицита йода может гормональная перестройка, нестабильность уровня женских половых гормонов [16]. Так, по нашим данным, у женщин в пери- и постменопаузе в 2–2,5 раза увеличивается патология щитовидной железы. Заболевания щитовидной были представлены аутоиммунным тиреоидитом и узловым зобом.

Эстрогенная недостаточность оказывает влияние и на мочевыделительную систему. Атрофируются эпителий и соединительная ткань мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, возникают повторные инфекции мочевыводящих путей [17]. Расстройства в мочеполовой сфере мы наблюдали у 16–30% женщин в пери- и постменопаузальном периодах.

Отмечается возрастание случаев заболеваемости варикозной болезнью нижних конечностей в постменопаузальный период в 3 раза, что можно связать с увеличением массы тела и дисгормональными нарушениями у женщин, которые являются доказанными факторами риска варикозной болезни. Показано, что увеличение веса на 10% увеличивает риск развития болезни в 2–2,5 раза [18]. Использование средств гормональной контрацепции, гормоноза-

местительной терапии в предклимактерическом периоде и при лечении остеопороза могут способствовать развитию этого заболевания [19].

В перименопаузальном периоде отмечается увеличение числа женщин с миомой матки в 2 раза по сравнению с менструирующими женщинами и уменьшение количества женщин с миомой матки в 3 раза в постменопаузе. Доказано, что провоцирует развитие миомы матки гиперэстрогения, которая может увеличиваться при ожирении, так как в жировой ткани образуются женские половые гормоны [20]. С миомой матки, маточными кровотечениями, хроническим атрофическим гастритом ассоциировалось развитие анемия. Наибольший процент женщин с анемией отмечался в перименопаузальный период.

В менопаузальном периоде возрастает количество женщин с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарным диабетом (СД). В климактерии отсутствие влияния эстрогенов, в норме усиливающих действие инсулина, предрасполагает к развитию гипергликемии [21]. Так, в раннем климактерическом периоде (1-я группа) НТГ выявлялось у 4% женщин, в постменопаузе НТГ и СД встречался у 10% пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В климактерическом периоде возрастает количество женщин с АГ, ожирением, ЖКБ, анемией и другими заболеваниями и увеличивается число пациенток, имеющих коморбидную патологию. В пери- и постменопаузе 80% женщин имеют два и более заболевания. В менопаузальный период необходим междисциплинарный подход к ведению женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крымская И.Л. Климактерический период. М.: Москва, 1989. – 271 с.
2. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat. Med.* 1995; 14: 721–723.
3. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A.. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract.* 1996; 2(2): 65–70.
4. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW): chronic diseases and associated risk factor in Australia. Canberra, ACT; 2006.
5. Белялов Ф. И. Коморбидность и внутренние болезни. Сочетанные заболевания в терапевтической практике: сб. мат. V Байкальской межрегиональной конференции (Иркутск, 2011 г.). Иркутск, 2011: 5–8.
6. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и пост-

менопаузе: консенсус кардиологов и гинекологов *Российский медицинский журнал.* 2008; 4 : 61–78.

7. Доброхотова Ю.Э. Менопаузальный синдром. Учебно-методическое пособие 2005: 24.
8. Астаханцева Э.Л., Селятицкая В.Г., Мельников В.И., Шорин Ю.П., Логинова Н.Б., Кузьмина О.И. Эндокринно-метаболические параметры у женщин с ожирением в зависимости от типа распределения подкожного жира. *Бюллетень СО РАМН.* 2004; 1 (111) : 63–67.
9. Недогада С.В. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин. *Проблемы женского здоровья.* 2007; 2(1): 47–57.
10. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии. *Фарматека.* 2009; 12: 29–33.
11. Глезер М.Г. и участники исследования SElena. Подтверждение безопасности и терапевтического эффекта бетаксолола при лечении легкой и умеренной артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом. *Проблемы женского здоровья и пути из решения.* 2008; 1(3): 12–21.
12. Попов А.А. Соматическая патология у женщин в климактерии: клинико-функциональные, психологические и организационно-методические аспекты. Автореф. дисс. ... д.м.н. Екатеринбург 2009: 47 с.
13. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008; 2: 57–62.
14. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? *Consilium medicum (гастроэнтерология).* 2010; 2: 37–44.
15. Sun H., Tang H., Jiang S. et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(15): 1886–91.
16. Дерябина Е.Г. Тиреоидная патология у женщин после естественной и хирургической менопаузы в иоддефицитном регионе. *Клиническая тиреидология.* 2010; 28 (4): 21–26.
17. Андропова М.И., Воронцова А.В. Сравнительная характеристика состояния урогенитального тракта у женщин при различных вариантах дефицита половых гормонов. *Уральский медицинский журнал.* 2008; 2: 40–48.
18. Давидович И.М. Кто должен лечить пациентов с хронической венозной недостаточностью, или зачем терапевту еще одна проблема? *Consilium-medicum.* 2004; 11(6): 756 –763.
19. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Баженов В.Н., Корниенко И.Ф., Василевич В.В. Медикаментозная коррекция негативных флэботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2009; 3(15): 23 –25.
20. Бутова Е.А., Марьенко А.С., Чернышова Н.П. Гиперпластические процессы матки в перименопаузальном периоде. Тезисы Международного конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний». М., 2003: 14.
21. Изможерова Н.В., Андреев А.Н., Обоскалова Т.А. и др. Артериальная гипертония, нарушения углеводного и липидного обмена у женщин с ожирением в перименопаузе. *Терапевтический архив.* 2005; 3: 67–69.

ОЦЕНКА БОЛЕВОГО ВОСПРИЯТИЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Среди всех жалоб, предъявляемых пациентами, боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию. Особенности восприятия боли обусловлены гендерными различиями, возрастом пациента, психологическим и социальным статусом. **Цель исследования:** провести оценку болевого восприятия и психологического статуса пациенток с длительным анамнезом кардиалгий как проявления ишемической болезни сердца. **Методы:** в исследование включены 34 пациентки, которые в зависимости от длительности заболевания были разделены на две группы. 24 пациентки имели продолжительность заболевания 15 лет и более, 10 пациенток — не более трех лет. Помимо общеклинического обследования проводили оценку артериального давления, частоты сердечных сокращений, скорости распространения пульсовой волны. Для оценки болевого восприятия — Мак-Гилловский болевой опросник и шкалу катастрофизации боли. Психологический профиль оценивался с помощью опросника SCL 90-R и шкалы самооценки депрессии В.Цунга. **Результаты.** У женщин с большей длительностью ИБС отмечается тенденция к большей массе тела, более выраженному абдоминальному ожирению, нарушениям липидного обмена и большей скорости распространения пульсовой волны. Субъективные характеристики болей в сердце у женщин были крайне разнообразны и не могли являться самостоятельным диагностическим критерием ИБС без данных объективного обследования. При меньшей длительности ИБС отмечается более существенное эмоциональное восприятие боли и общая тенденция к более выраженному болевому переживанию. **Заключение.** Кардиалгии у женщин требуют детального обследования для подтверждения ишемического их генеза. Следует учитывать, что с течением времени у женщин происходит уменьшение выраженности болевого восприятия и психопатологических проявлений.

Ключевые слова: женщины, боль, кардиалгия, ишемическая болезнь сердца, Мак-Гилловский болевой опросник, шкала катастрофизации боли, шкалы самооценки депрессии В.Цунга, шкала выраженности психопатологической симптоматики, скорость пульсовой волны, липидный профиль.

*Pain is known as one of the most common and difficult of all the patient's complaints. Pain perception is determined by patient's gender and age, psychological and social status. **Objective:** To evaluate pain perception and psychological status of patients with long history of heart pain due to coronary heart disease (CHD). **Methods:** The study included 34 female patients with different duration of CHD. First group comprised 24 women with 15-year history of CHD. Second group included 10 women with the history of CHD not longer than 3 years. Apart from physical examination all patients underwent blood pressure, heart rate and pulse wave velocity (PWV) assessment. Pain rating was evaluated with McGill Pain Questionnaire and Pain Catastrophizing Scale. Psychological status was assessed with W.Zung Self-Rating Depression Scale and Symptom Check List (SCL 90-R). **Results:** women with longer history of CHD had tendency towards higher body mass index, greater abdominal obesity, impaired lipid metabolism and higher PWV. Pain characteristics were of high variance and therefore couldn't be used as independent marker of CHD without data of physical and instrumental examination. Patients with shorter history of CHD showed higher affective components of pain rating and generally had a tendency to higher pain rating. However, mood profile was similar in both groups regardless the reason of heart pain. **Conclusion:** Heart pain in women requires precise evaluation to confirm its ischemic origin. It should be noticed that pain rating and pathological mood signs in patients with long-existing heart pain decline as time goes by.*

Key words: women, pain, false angina, coronary heart disease, McGill pain questionnaire, Pain Catastrophizing Scale, depression, W.Zung Self-Rating Depression Scale, Symptom Check List (SCL 90-R), pulse wave velocity, lipid profile.

**Е.Ю.Майчук,
О.Л.Гумина**
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова

 **Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Гумина
Ольга Леонидовна,** аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета №1 МГМСУ
Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, 7
Тел.: (916) 673-86-25
E-mail: olga.gumina@gmail.com

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов [1, 2]. Болевое восприятие зависит от гендерных особенностей, возраста пациента, психологического и социального статуса. Возраст пациента является одним из основных факторов, обуславливающих особенности болевого восприятия. Известно, что с возрастом количество существующих у человека коморбидных состояний, сопровождающихся болью, возрастает, а когнитивные и депрессивные расстройства лишь усложняют объективизацию болевого синдрома. Ряд психофизических исследований с применением физиологических раздражителей показывает, что с возрастом болевая чувствительность неуклонно снижается [3, 4]. Информативность оценки интенсивности боли с помощью аналоговых шкал и дескрипторных форм (т.е. опросников, описывающих качественные характеристики болевого синдрома) у пожилых пациентов ниже, чем в молодом возрасте [5, 6]. Это объясняется рядом физиологических и психологических факторов. Так, пожилые

люди часто считают боль естественным спутником старения [7, 8]. Пациенты с когнитивными нарушениями особенно часто недооценивают интенсивность болевого синдрома, будь то острая боль или хроническая [9, 10]. Считается также, что пожилые люди более внимательно относятся к назначениям врачей и в меньшей степени акцентируют свое внимание на болевых ощущениях, появляющихся у них с возрастом, заменяя термин «боль» более нейтральным «дискомфортом» [11].

Исследования состояния болевого синдрома в клинике также показывают, что у пожилых людей может отсутствовать болевой синдром при заболевании внутренних органов, например, при ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 12]. Согласно результатам контролируемых исследований, посвященных вопросам боли при ишемии миокарда вследствие физических нагрузок, уменьшение способности ощущать ишемическую боль с увеличением возраста определенно имеет клиническую значимость [13].

Роль психологических факторов в формировании боли, степени ее выраженности и продолжительности крайне велика. Это обусловлено тем, что в нейрональную сеть, активируемую при болевых стимулах, входят и структуры головного мозга, участвующие в реализации когнитивных функций, мотиваций и эмоций. Большинство пациентов с хронической болью одновременно страдают от психопатологических расстройств, большую часть из которых составляют депрессии [14–16]. Распространенность депрессии у пациентов с хронической болью по различным данным колеблется от 10 до 100% [14, 17, 18]. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что риск развития хронической боли возрастает у людей с большим количеством стрессовых событий в течение жизни и психических нарушений в детском и подростковом возрасте [14]. Более того, у пациентов, страдающих хронической болью и депрессией, течение обоих заболеваний и прогнозы гораздо менее благоприятны [19]. Присоединяющаяся к боли депрессия ухудшает переносимость боли, усиливает ее и способствует ее хронизации. Следует помнить, что психосоциальные факторы риска в развитии хронической боли являются наиболее статистически значимыми и потенциально модифицируемыми [14]. Взаимосвязь тревожности, депрессии и боли продемонстрирована во многих клинических и экспериментальных работах [14].

О гендерных различиях в восприятии боли свидетельствует большое количество исследований [20–22]. В последние годы значительное число авторов указывают на тот факт, что женщины чаще жалуются на боль, более чувствительны к боли и чаще, чем мужчины, страдают болевыми синдромами, а сами боли у них продолжительнее, нежели у мужчин [14, 21, 23, 24]. Рядом исследователей показано, что женщины чаще, чем мужчины, испытывают хроническую боль и чаще обращаются по этому поводу за медицинской помощью [25]. Согласно обзору клинических исследований по болевым синдромам у женщин, представленному W.G. McKeirnan, университет Калифорнии, Сан-Франциско [26], в последние годы ученые активно обращают внимание на физиологические и психологические особенности восприятия боли женщинами, способы лечения и ответ пациенток на проводимую терапию.

Женщины более чувствительны к болевым стимулам, будь то болевые термические воздействия, давление или ишемизация [27]. Исследования последних десятилетий показали, что гендерные различия в восприятии боли связаны с биологическими, физиологическими [28, 29], а также психологическими [30] особенностями у женщин.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей кардиального болевого синдрома и психологического статуса у женщин в зависимости от длительности течения ИБС, а также сопоставление изучаемых параметров в процессе длительного наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования

Кафедра госпитальной терапии №1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.Е. Евдокимова

Участники исследования

В исследование были включены 34 пациентки с установленным диагнозом ИБС. В зависимости от длительности ИБС пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 24 женщины, у которых ИБС была диагностирована на момент проведения первичного обследования (пациентки с длительным течением заболевания). Вторую группу составили 10 пациенток, у которых диагноз ИБС был поставлен в период после первичного обследования на кафедре и до момента включения в настоящее исследование. Исходно пациентки 2-й группы наблюдались на

кафедре с диагнозом дисгормональной (климактерической) миокардиодистрофии в результате хирургической менопаузы (которая является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и, в первую очередь, ИБС). Результаты последующих обследований в совокупности с динамикой жалоб, данных анамнеза и физических данных, учета факторов риска, данных лабораторных методов исследования, суточного мониторирования ЭКГ, нагрузочных тестов, в отдельных случаях – коронароангиографии позволили изменить диагноз и перевести их из группы климактерической миокардиодистрофии в группу ИБС.

Таким образом, длительность течения ИБС для пациенток 1-й группы составила 15 лет и более. Ретроспективный анализ данных обследования пациенток 2-й группы позволило установить, что длительность у них ИБС не превышала 3 лет.

Методы исследования

При проведении настоящего исследования всем пациенткам проводилось физикальное обследование с определением индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) с вычислением их соотношения (ОТ/ОБ), оценка гемодинамических показателей – артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), скорости пульсовой волны (СПВ) на участке от сонной до бедренной артерии с помощью ультразвукового доплеровского аппарата Pulse Trace (PWV Micro Medical, Великобритания), а также определение уровня липидов крови с вычислением коэффициента атерогенности.

Клинические характеристики кардиалгий при первичном и повторном обследовании оценивались с помощью *карты опроса* больных с приступами болей в области сердца, разработанной В.И. Маколкиным [31].

Для оценки болевого синдрома всем пациенткам были предложены Мак-Гилловский болевой опросник (McGill Pain Questionnaire, MPQ) и дополнительно шкала катастрофизации боли.

Мак-Гилловский болевой опросник разработан в начале 70-х годов XX века R. Melzack [32], переведен на многие языки мира и доказал свою высокую эффективность в многомерной оценке боли [33].

Опросник содержит 78 дескрипторов (слов, описывающих качественные особенности боли), которые разделены на 20 подклассов. Каждый подкласс составляют слова, сходные по своему смысловому значению, но различающиеся по

интенсивности передаваемого ими болевого ощущения. Подклассы образуют три основных шкалы:

- сенсорную шкалу (1–13 подклассы), которая характеризует боль в терминах механического или термического воздействия, изменения пространственных или временных параметров;

- аффективную шкалу (14–19 подклассы), которая отражает эмоциональную сторону боли в терминах напряжения, страха, гнева или вегетативных проявлений;

- эвалюативную шкалу (20 подкласс), выражающую субъективную оценку пациентом интенсивности боли.

Каждый дескриптор имеет свой числовой показатель, соответствующий порядковому номеру в своем подклассе. Подсчет результатов сводится к определению двух показателей: индекса числа выбранных дескрипторов, который определяется как суммарное количество дескрипторов, выбранных во всех подклассах, и рангового числа выбранных дескрипторов (рангового индекса боли), который определяется как сумма рангов всех выбранных дескрипторов. Такой же отдельный подсчет проводится для сенсорной и эмоционально-аффективной шкал. Для эвалюативной шкалы определяется только ранговое число выбранного дескриптора.

Шкала катастрофизации боли представляет опросник, содержащий 13 утверждений, отражающих различные мысли и представления людей, связанные с болью. Каждое утверждение оценивается в баллах от 0 (соответствует ответу «никогда») до 4 (соответствует ответу «всегда»). Максимально возможное количество баллов, набранных пациентом, составляет 52. Чем выше показатель (сумма баллов), тем более выражена катастрофизация боли [14].

Психологический профиль оценивался с помощью шкалы самооценки депрессии В.Цунга и опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL 90-R.

Шкала самооценки депрессии В.Цунга учитывает 20 факторов, которые определяют четыре уровня депрессии. Процедура ее оценки очень проста и может производиться при любых медицинских ситуациях [34]. В тесте присутствуют десять позитивно сформулированных и десять негативно сформулированных вопросов. Каждый вопрос оценивается по шкале от 1 до 4 (на основе этих ответов: «никогда», «иногда», «часто», «постоянно»). Результаты шкалы могут быть от 20 до 80 баллов. Значение показателя от

20 до 49 соответствует нормальному состоянию, 50–59 баллов – легкой депрессии, 60–69 – умеренной депрессии, 70 баллов и выше – тяжелой депрессии.

Шкала оценки выраженности психопатологической симптоматики (в другом переводе – клиническая шкала самоотчета – SCL-90-R) была разработана в США в 1973 г. L.P. Derogatis и соавт. [35, 36], а затем модифицирована и валидизирована в 1976 г. Работа по адаптации и валидации этой шкалы была проведена Н.В. Тарабриной в 2001 г. [34, 37]. Методика SCL-90-R содержит 90 вопросов, составляющих 10 оценочных шкал: соматизации, обсессивности-компульсивности, межличностной сенситивности, депрессии, тревожности, враждебности, фобической тревожности, паранояльности, психотицизма, а также шкалу из 7 дополнительных вопросов. Формулировка вопросов начинается с высказывания «Насколько сильно Вас тревожит?..». Каждая шкала предполагает субъективную оценку обследуемым интенсивности собственных переживаний по поводу данной проблемы по пятибалльной семантической шкале 0 – 1 – 2 – 3 – 4 (соответствует оценкам "Совсем нет – Слегка – Средне – Сильно – Очень сильно"). При обработке вычисляются средние показатели по 9 клиническим шкалам, объединяющим 83 пункта SCL-90-R, оцениваются вопросы дополнительной шкалы, а также вычисляются обобщенные показатели (индексы). Каждая из шкал отражает выраженность субъективного дискомфорта и интенсивность проявления признаков определенной категории психопатологических нарушений на момент обследования. Кроме вычисления средних показателей по каждой из клинических шкал, при интерпретации результатов SCL-90-R используются три обобщенных шкалы второго порядка, которые позволяют более глубоко оценить психопатологический статус пациента. В частности, к ним относится основной показатель по методике – индекс общей тяжести состояния (GSI), который позволяет оценить тяжесть текущего состояния в целом. GSI является комбинацией информации о количестве симптомов и интенсивности переживаемого дистресса. Патологическим считалось значение среднего показателя по любой из шкал, а также GSI, превышающее 0,99 балла.

Проводилось сопоставление результатов опросников как для пациенток ИБС в целом (данные первичного и настоящего обследований), так и с учетом длительности течения заболевания (результаты настоящего обследования).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0. С учетом характера распределения исследуемых признаков в группе применялись методы непараметрической статистики. Сравнение групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенток обеих групп характеризовала избыточная масса тела, абдоминальное ожирение по данным ИМТ и соотношения окружности талии и бедер (*табл. 1*). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами по антропометрическим показателям, в 1-й группе наблюдалась более отчетливая тенденция к абдоминальному ожирению. В группе пациенток с меньшей продолжительностью ИБС (2-я группа) отмечался более благоприятный липидный профиль: показатель холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у них был выше, чем у пациенток с длительным течением заболевания, а концентрация проатерогенных фракций холестерина – липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОПН) была несколько ниже, без статистически значимых различий между группами. Пациентки достоверно различались по показателю триглицеридов, который был ниже у женщин с меньшей продолжительностью ИБС ($p = 0,02$). Группы были сопоставимы по всем гемодинамическим показателям, за исключением СПВ. В группе пациенток с большей продолжительностью ИБС этот показатель был достоверно выше ($p = 0,04$).

Необходимо отметить, что в среднем в обеих группах обследованных женщин медиана СПВ находилась в пределах нормальных значений. Однако, в 1-й группе доля пациенток, у которых СПВ превышала 12 м/с (пороговое значение), была больше (54% женщин), тогда как во 2-й группе она составила 30%.

Анализ субъективных характеристик кардиалгий

На период настоящего обследования среди пациенток с установленным диагнозом ИБС кардиалгии отмечались у 28 из 34 пациенток. Из них 9 пациенток (32%) описывали боль как ноющую, 8 (27%) жаловались на давящие боли, у 7 пациенток (25%) боли носили колющий характер, сжимающие и жгучие боли испытывали 4 пациентки (14%) в каждом случае, стесняющие и прокалывающие боли встречались наименее часто – у 2 па-

Сравнение основных антропометрических, гемодинамических и лабораторных показателей в группах пациенток Ме [25;75 квартили]

Параметр	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 10)
Возраст, лет	62,5 [61; 68,5]	59,5 [54; 64]
Возраст наступления менопаузы, лет	47 [43; 51]	44,5 [39; 49]
ИМТ, кг/м ²	29,5 [25,6; 33,15]	28,5 [26,3; 33,7]
Окружность талии, см	97,5 [88,5; 109,5]	85,5 [84; 98]
ОТ/ОБ	0,87 [0,81; 0,93]	0,83 [0,82; 0,9]
АД систолическое, мм рт.ст.	130 [115; 146]	130 [110; 145]
АД диастолическое, мм рт.ст.	80 [72,5; 87,5]	82,5 [80; 90]
ЧСС, ударов в 1 мин	68 [60; 78]	60 [60; 68]
Скорость пульсовой волны, м/с	11,4 [9; 15]	8,6 [7,9; 15,1] ¹
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [3,99; 6,17]	5,1 [4,05; 5,77]
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,44 [1,1; 1,66]	1,65 [1,42; 1,93]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,19 [2,64; 3,86]	2,68 [2,22; 3,69]
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,66 [0,375; 0,935]	0,34 [0,26; 0,56]
Триглицериды, ммоль/л	1,18 [0,851; 1,53]	0,71 [0,567; 0,982] ²
Коэффициент атерогенности	2,84 [2,18; 3,43]	1,95 [1,475; 2,535]

Примечание. ¹ p = 0,04, ² p = 0,02.

пациенток (7%) в каждом случае. У 9 обследованных имело место сочетание двух и более характеристик болевого синдрома, причем преобладало сочетание давящей боли и одной или нескольких из представленных выше характеристик. Подавляющее число пациенток (n = 27) характеризовали кардиалгию как боль умеренной интенсивности. Лишь 1 пациентка из 28 предъявляла жалобы на сильную боль в грудной клетке.

Длительность эпизодов кардиалгии также различалась в пределах группы, варьируя от 10 минут (43%) до 30 минут (11%) и более часа (14%). В единичных наблюдениях регистрировались кратковременные (несколько секунд) боли.

Наиболее часто встречаемой была загрудинная локализация кардиалгии либо локализация боли слева от грудины (в обоих случаях по 12 пациенток – 43%).

17 пациенток (61%) не отмечали иррадиации боли, тогда как в 4 случаях (14%) имела место иррадиация в левую руку или левую лопатку, реже – иная локализация иррадиации. Сочетание зон иррадиации боли отмечено в 7% наблюдений.

Частота болевых эпизодов также была различной и колебалась от ежемесячных (43%) до ежедневных (11% случаев).

Однозначно определить ведущий фактор, провоцирующий кардиалгию у пациенток с ИБС,

не удалось. Так, возникновение болей в грудной клетке при ходьбе или на фоне физической нагрузки имело место в 12 случаях (43%), беспричинное возникновение болей – в 17 (61%). В половине случаев возникновение кардиалгии было связано с эмоциональной нагрузкой. При этом 15 пациенток (54%) отмечали сочетание факторов, провоцирующих у них кардиалгию.

У 15 (54%) пациенток имело место вегетативное сопровождение болевого синдрома в виде чувства нехватки воздуха, удушья, дрожи, ощущения усиленного или учащенного сердцебиения, потливости, страха смерти.

Условия купирования болевого синдрома также представляются весьма разнообразными. У 20 пациенток болевой синдром купировался при действии более чем одного фактора, наиболее часто имело место купирование боли самостоятельно (20 человек). 9 пациенток (32%) отмечали купирование боли в покое, 13 пациенток (46%) отмечали эффект от валидола, валокордина, 2 пациентки (7%) отмечали уменьшение болевого синдрома при изменении положения тела. Положительный эффект от приема нитратов имел место у 32% обследованных пациенток (9 случаев из 28).

Помимо анализа кардиалгии у пациенток с ИБС в целом, дополнительно был проведен анализ болевого синдрома у женщин с меньшей продол-

жительностью заболевания (2-я группа). В этой группе болевой синдром отмечался у всех 10 пациенток. У 4 пациенток из 10 (40%) имелся сочетанный характер кардиалгий. 4 обследованных (40%) характеризовали боль в грудной клетке как ноющую, еще 3 (30%) – как сжимающую, в 2 случаях боль носила жгучий или давящий характер. Все пациентки отмечали кардиалгию умеренной интенсивности. У 6 из 10 обследованных пациенток (60%) продолжительность болевого эпизода не превышала 10 мин., в остальных случаях длительность кардиалгии превышала 1 час. В двух случаях имелось сочетание различных зон локализации кардиалгии. Преимущественной локализацией кардиалгии являлась за грудиной боль ($n = 5$, или 50%) или боль слева от грудины ($n = 4$, или 40%). Двое обследованных (20%) жаловались на боли в области левой лопатки. Иррадиация боли наблюдалась у половины обследованных пациенток. Боль иррадиировала в левую лопатку (3 пациентки) или левую руку (2 пациентки). У большинства пациенток ($n = 8$, или 80%) боли возникали 1 раз в месяц и реже, ежедневные либо еженедельные эпизоды кардиалгии имели место лишь в одном случае. Так же как в группе ИБС в целом, у пациенток 2-й группы боли возникали при воздействии разнообразных факторов. Сочетание провоцирующих факторов наблюдалось у 4 обследованных женщин. В большинстве случаев ($n = 7$, или 70%) боли возникали на фоне эмоциональной нагрузки, в 30% боль провоцировалась чрезмерной физической нагрузкой либо возникала беспричинно. У 6 пациенток (60%) имело место вегетативное сопровождение болевого синдрома в виде дрожи, учащенного сердцебиения, страха смерти, чувства

нехватки воздуха. Таким образом, несмотря на разнообразие представленных характеристик кардиалгии как в группе ИБС в целом, так и в группе с меньшей продолжительностью заболевания, анализируемые характеристики имели как проявления, типичные для «классической» стенокардии, так и признаки некоронарогенной кардиалгии, что, несомненно, затрудняет интерпретацию и диагностическую принадлежность болевого синдрома.

Анализ болевых опросников

Результаты болевых опросников выявили тенденцию к более высоким показателям как по всем шкалам Мак-Гилловского болевого опросника, так и по шкале катастрофизации боли (табл. 2) у пациенток 2-й группы. При этом статистически значимые различия наблюдались только по эмоционально-аффективной шкале ($p = 0,047$) (рис. 1).

Отсутствие статистически значимых различий между группами по преимущественному числу показателей может объясняться малой численностью группы пациенток с меньшей продолжительностью ИБС (2-я группа), однако отчетливая тенденция к более высоким показателям болевых опросников в этой группе указывает на более выраженный характер восприятия ими боли, включая как сенсорный, так и эмоциональный ее компоненты.

Необходимо отметить, что при первичном обследовании показатели Мак-Гилловского болевого опросника у пациенток с ИБС были существенно выше по всем шкалам с преобладанием показателя сенсорного класса, сохранившим это доминирование и при настоящем обследовании. Анализ показателей Мак-Гилловского болевого

Таблица 2

Результаты Мак-Гилловского болевого опросника и шкалы катастрофизации боли обследованных пациенток
Me [25;75 квантили]

Шкала MPQ	1-я группа ($n = 24$)	2-я группа ($n = 10$)
A – суммарное число выбранных дескрипторов	6 [1,5; 8,5]	9,5 [9; 16]
B – суммарное ранговое число выбранных дескрипторов	10 [2,5; 16]	14,5 [7; 29]
C – индекс числа выбранных дескрипторов по сенсорной шкале	2 [0,5; 5]	4 [2; 10]
D – ранговое число выбранных дескрипторов по сенсорной шкале	4 [0,5; 10,5]	6 [3; 18]
E – индекс числа выбранных дескрипторов по эмоционально-аффективной шкале	2 [0,5; 3,5]	5 [2; 6]*
F – ранговое число выбранных дескрипторов в эмоционально-аффективном классе	3 [0,5; 5,5]	6,5 [2; 8]
J – ранговое число выбранных дескрипторов по эвалюативной шкале	2 [0,5; 2]	2 [2; 3]
Кат – шкала катастрофизации боли	3,5 [0,12]	12 [9; 15]

Примечание. * – $p = 0,047$.

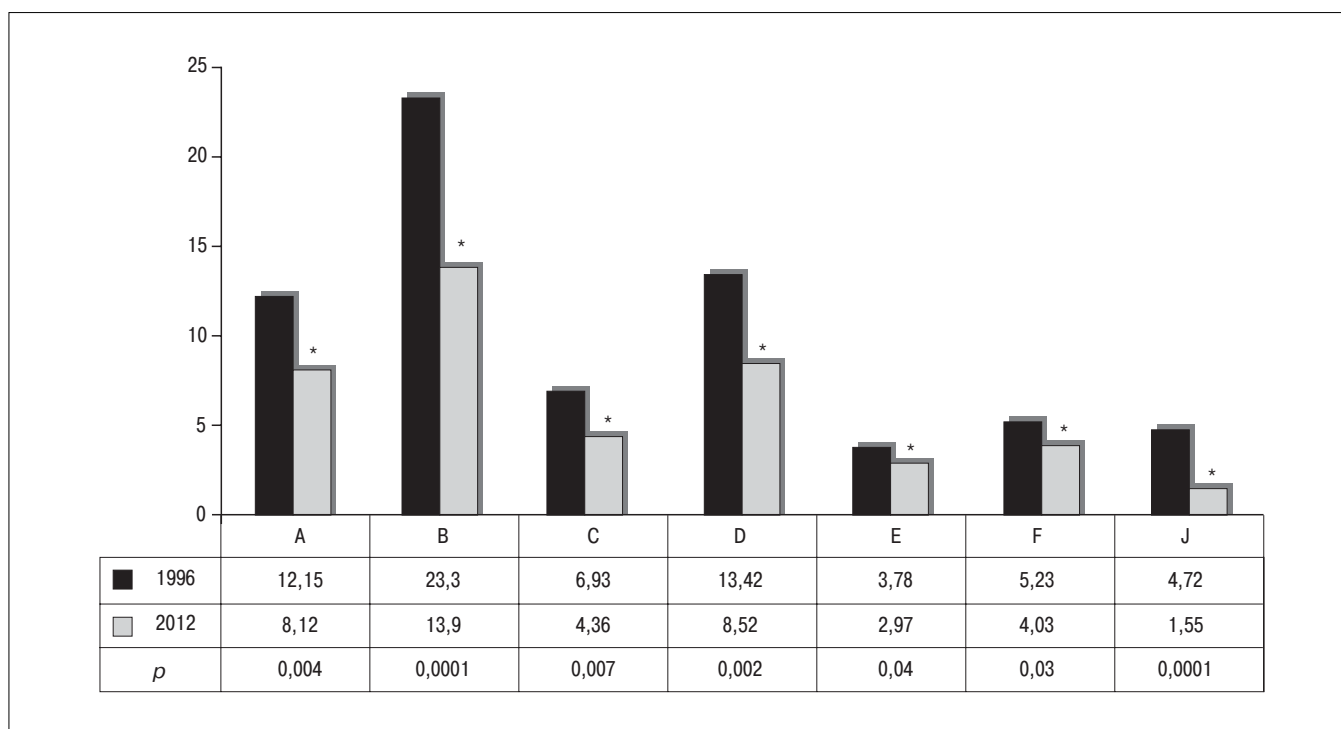


Рисунок 1. Динамика показателей Мак-Гилловского болевого опросника у обследованных пациенток без учета длительности ИБС.

Примечание. * $p < 0,05$

опросника в динамике (по сравнению с результатами 1996–1999 гг.) выявил статистически значимое уменьшение как суммарных показателей, так и показателей по всем оценочным шкалам у пациенток с ИБС (рис. 1).

Анализ психологических опросников

Результаты анализа шкалы самооценки депрессии В.Цунга не выявили статистически значимых различий между группами по суммарному

показателю опросника. Для пациенток 1-й группы суммарный показатель составил 55 [48,5; 61,9], во 2-й группе – 57,3 [48,8; 63,1] ($p = 0,72$). В обеих группах показатель соответствовал легкой депрессии.

Средний интегральный показатель опросника SCL-90-R в обеих группах не превысил порогового значения 0,99 балла. Анализ результатов опросника показал практически полную идентичность

Таблица 3

Результаты опросника SCL 90-R и шкалы самооценки депрессии В.Цунга у обследованных пациенток
Me [25;75 квартили]

Шкала	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 10)
SOM – соматизация	1,34 [0,75; 2,09]	1,42 [1,17; 1,58]
O-C – обсессия	1,15 [0,4; 1,5]	1,3 [0,5; 1,4]
INT – сенситивность	0,84 [0,39; 1,39]	0,75 [0,44; 0,89]
DEP – депрессия	1,04 [0,54; 1,4]	1,0 [0,69; 1,15]
ANX – тревога	0,85 [0,3; 1,6]	0,8 [0,7; 1,3]
HOS – враждебность	0,75 [0,5; 1,0]	0,67 [0,5; 1,0]
PHOB – фобическая тревога	0,14 [0,0; 0,71]	0,14 [0,0; 0,43]
PAR – параноидальность	0,5 [0,09; 1,0]	0,33 [0,17; 0,67]
PSY – психотицизм	0,3 [0,0; 0,65]	0,2 [0,0; 0,5]
GSI – суммарный интегральный показатель	0,94 [0,43; 1,33]	0,8 [0,62; 0,92]
W.Zung – шкала самооценки депрессии В.Цунга	55 [48,75; 61,88]	57,0 [48,75; 61,25]

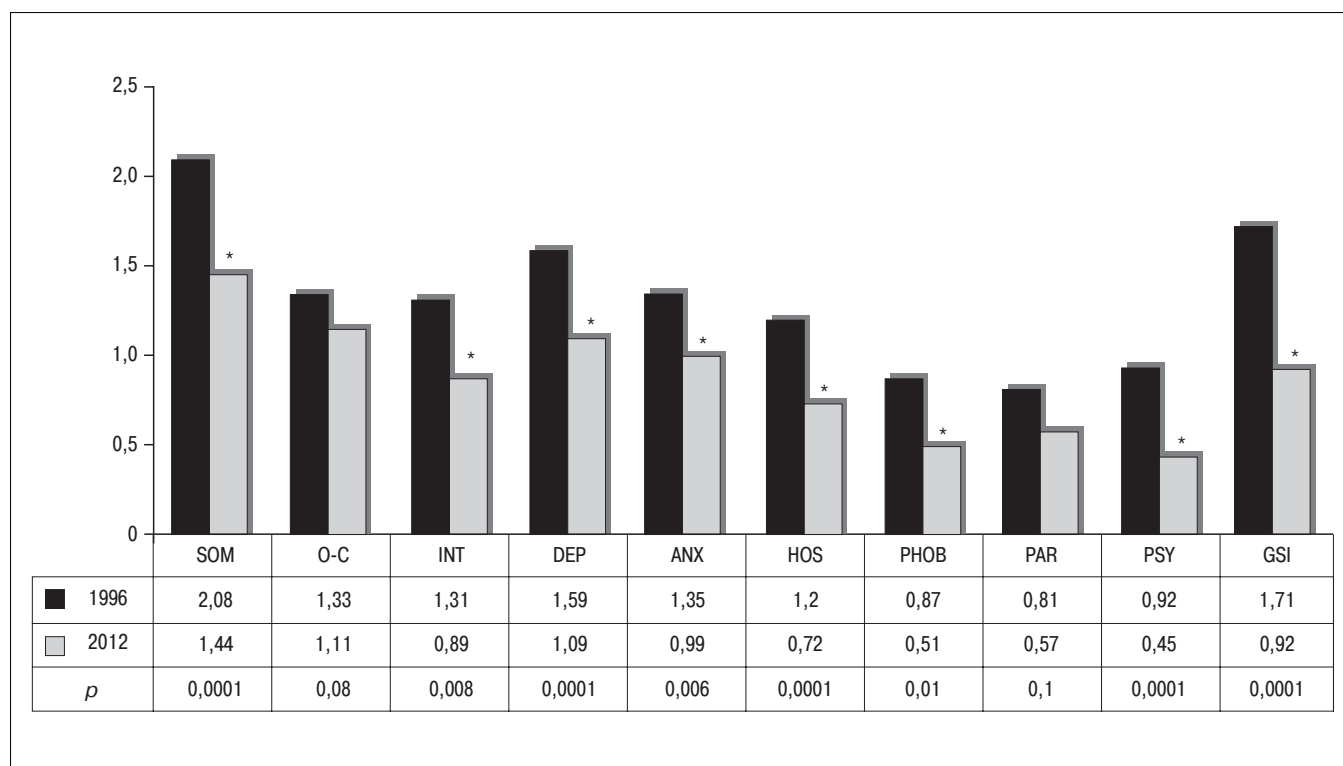


Рисунок 2. Динамика показателей SCL 90-R у обследованных пациенток без учета длительности течения ИБС.

Примечание. * $p < 0,05$.

групп по всем анализируемым параметрам и не выявил статистически значимых различий между пациентками с более ранним и более поздним началом ИБС. В обеих группах наиболее выраженные изменения наблюдались по шкалам соматизации, обсессивно-компульсивных расстройств и депрессии (средний показатель по этим шкалам превысил 0,99 балла) (табл. 3).

Ретроспективный анализ результатов опросника SCL 90-R показал, что при первичном обследовании у пациенток с ИБС суммарный показатель превысил пороговое значение 0,99 по всем шкалам, за исключением фобической тревоги, параноидного мышления и психотицизма. Наиболее выраженные изменения также наблюдались по шкале соматизации. Анализ суммарных показателей шкал опросника SCL-90R в динамике в целом у пациенток с ИБС показал статистически значимое уменьшение показателей по шкалам соматизации ($p = 0,0001$), чувствительности ($p = 0,008$), депрессии ($p = 0,0001$), тревоги ($p = 0,006$), враждебности ($p = 0,0001$), фобической тревоги ($p = 0,01$), психотицизма ($p = 0,0001$), а также достоверное снижение суммарного интегрального показателя ($p = 0,0001$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ субъективных характеристик кардиалгий показал их значительную вариабельность в

рамках одной нозологической группы независимо от продолжительности заболевания. У пациенток отмечалась различная интенсивность и продолжительность болевого синдрома, условия его возникновения и купирования, частота возникновения кардиалгий, а также их качественные характеристики. Данный факт показывает, что клинические признаки кардиалгий нельзя рассматривать как самостоятельный диагностический критерий, они должны сопровождаться соответствующим физикальным, лабораторным и инструментальным обследованием женщин с подозрением на ишемический генез болей в области сердца. Полученные результаты согласуются данными, приведенными в работах, посвященных изучению кардиалгий у женщин перименопаузального возраста [38, 39, 40].

Проведенное обследование выявило значительное сходство пациенток с различной длительностью течения ИБС по изучаемым антропометрическим, гемодинамическим и лабораторным показателям. Неблагоприятные метаболические нарушения, наличие среди обследованных женщин пациенток с показателем СПВ более 12 м/с свидетельствуют о наличии риска серьезных сердечно-сосудистых событий, обусловленных развитием атеросклероза. В то же время, более низкие значения триглицеридов и ско-

рости пульсовой волны у пациенток с меньшей продолжительностью заболевания могут объясняться меньшей длительностью ИБС и свидетельствуют о более благоприятном прогнозе заболевания при условии проведения вторичной профилактики прогрессирования атеросклероза.

Результаты Мак-Гилловского болевого опросника и шкалы катастрофизации боли свидетельствуют о более выраженной субъективной оценке болевого синдрома пациентками с меньшим анамнезом ИБС, включая как сенсорный компонент, так и эмоциональную окраску боли. Полученные результаты можно объяснить более поздним дебютом ИБС у данных пациенток и относительно коротким периодом адаптации к «новому» для них заболеванию на момент участия в настоящем обследовании, что проявляется как более выраженной чувствительностью к новому болевому стимулу, так и более ярким эмоциональным переживанием кардиалгии. Данный факт позволяет предположить, что субъективная оценка болевого восприятия может зависеть не только от нозологической причины кардиалгии, но и от длительности течения заболевания.

Динамическое сопоставление результатов Мак-Гилловского болевого опросника у пациенток с исходно диагностированной ИБС выявило статистически значимое уменьшение выраженности как сенсорного, так и эмоционально-аффективного компонентов болевого восприятия, что соотносится с литературными данными об уменьшении степени выраженности болевого восприятия по мере увеличения возраста пациентов. Открытым остается вопрос о значении этого феномена, поскольку в равной степени он может быть связан как с определенной адаптацией к заболеванию, так и со своеобразной «утратой контроля» над его развитием и, соответственно, ускользанием оценки развития серьезных клинических событий.

Результаты психологических тестов свидетельствуют о сходном эмоциональном фоне у пациенток обследованных групп, что еще раз подтверждает изменения психологического профиля пациенток в динамике в сторону сближения с группой длительного течения ИБС. Наибольшие изменения по данным опросника SCL 90-R в обеих группах наблюдаются по аналогичным шкалам, среди которых преобладают соматизация, депрессия и обсессивные расстройства. Динамическое сопоставление результатов опросника пациенток с ИБС в целом продемонстрировало уменьшение выраженности у них психопато-

логических проявлений в структуре психологического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субъективные характеристики кардиалгий у женщин крайне разнообразны и не могут являться самостоятельным диагностическим критерием ИБС без данных объективного обследования. При длительном течении ИБС у пациенток происходит снижение выраженности болевого восприятия и уменьшение психопатологических проявлений в структуре психологического профиля. Несмотря на сходство в антропометрических и лабораторных показателях, а также близкий психологический профиль, у пациенток с меньшей продолжительностью ИБС отмечается тенденция к большей интенсивности болевого синдрома и более яркому его эмоциональному восприятию в сравнении с пациентками, длительно страдающими ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль: руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н. Яхно. М. МЕДПресс-информ; 2009:304 с.
2. Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром. Лечащий врач. 2010; 4: 20–3.
3. Gibson S.J., Helme R.D. Age-related differences in pain perception and report. Clin Geriatr Med. 2001; 17(3): 433–56.
4. Gibson S.J., Weiner D.K. Pain in Older Persons. Pain Clinical Updates, IASP Press. 2006; 3 (14): 1–4.
5. Gagliese L. Melzack R. Chronic pain in elderly people. Pain. 1997; 70 (1): 3–14.
6. Gagliese L., Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. Pain. 2003; 103 (1–2): 11–20.
7. Binaso K. Pain management for the geriatric patient. Presented at: 37th Annual American Society of Health System Pharmacists Midyear Clinical Meeting; December 11, Atlanta, 2002.
8. Ferrell B.A., Ferrell B.R., Rivera L. Pain in cognitively impaired nursing home patients. J Pain Symptom Manage. 1995; 10(8): 591–8.
9. Morrison R.S., Siu A. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. J Pain Symptom Manage. 2000; 19 (4): 240–8.
10. Parmelee P.A. Pain in cognitively impaired older persons. Clin Geriatr Med. 1996; 12 (3): 473–87.
11. Yong H.-H., Gibson S.J., Home D.J., DeL, Helme R.D. Development of a pain attitudes Questionnaire to assess

- stoicism and cautiousness for possible age differences. *J. Gerontol.* 2001; 56 (5): 279–84.
12. Диагностика и лечение боли. Перевод с англ. под ред. М.Л. Кукушкина. М.: Издательство БИНОМ, 2012: 496 с.
 13. Miller P.F., Sheps D.S., Bragdon E.E. et al. Age and pain perception in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1990 (1); 120: 22–30.
 14. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011: 512 с.
 15. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессивные расстройства в неврологической практике. М., 2007: 198 с.
 16. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия. *Фарматека.* 2008; 6 (160): 10–5.
 17. Fishbain DA, Cutler R, Rossomoff HL, et al. Chronic pain associated depression. A review. *Clin J Pain.* 1997; 13 (2): 116–37.
 18. Pappagallo M. The neurological Basis of pain. McGraw-Hill MPD. 2005: 527–44.
 19. Poleshuck E.L., Bair M.J., Kroenk K. et al. Pain and Depression in Gynecology Patients. *Psychosomatics.* 2009; 50 (3): 270–6.
 20. Kunz M., Gruber A., Lautenbacher S. Sex Differences in Facial Encoding of Pain. *J Pain.* 2006; 7 (12): 915–28.
 21. Lowery D., Fillingim R.B., Wright R.A. Sex Differences and Incentive Effects on Perceptual and Cardiovascular Responses to Cold Pressor Pain. *Psychosom Med.* 2003; 65(2): 284–91.
 22. Lunda I., Lundeberg T., Kowalskia J. et al. Gender differences in electrical pain threshold responses to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Neurosci Lett.* 2005; 375(2): 75–80.
 23. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. МЕДПресс информ, 2001: 368 с.
 24. Решетняк В.К. Гендерные различия в восприятии боли. *Российский журнал боли.* 2011; 2 (31): 19–20.
 25. Unruh, A.M. Gender variations in clinical pain experience. *Pain.* 1996; 65(2–3): 123–67.
 26. Witney G. McKiernan. A Review of Clinical Research and Pain Management in Women. По данным ресурса <http://painmanagement.realpukka.com/2011/09/page/5/>
 27. Fillingim R.B., Maixner W. Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum.* 1995; 4: 209–21.
 28. Gear R.W., Gordon N.C., Heller P.H. et al. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett.* 1996; 205(3): 207–9.
 29. Zubieta J., Smith Y.R., Bueller J.A. et al. μ -Opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci.* 2002; 22(12): 5100–7.
 30. Campbell, L.C., Clauw, D.J., & Keefe, F.J. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(3): 399–409.
 31. Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. Чебоксары: «Чувашия», 1995: 250 с.
 32. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1(3): 277–99.
 33. Кукушкин М.Л., Хитро Н.К. Общая патология боли (руководство для врачей). М.: Медицина, 2004: 144 с.
 34. Васюк Ю.А. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.Н. М.: Анахарсис, 2009: 200 с.
 35. Derogatis L.R., Lipman R.S., Covi L. et al. Neurotic symptom dimensions as perceived by psychiatrists and patients of various social classes. *Arch Gen Psychiatry.* 1971; 24(5): 454–64.
 36. Derogatis L.R., Cleary P.A. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: a study in construct validation. *J Clin Psychol.* 1977; 33: 981–9.
 37. Практикум по психологии посттравматического стресса. Под ред. Н.В.Тарабриной. СПб.: Питер, 2001: 146–81.
 38. Довженко Т.В., Майчук Е.Ю. Кардиалгический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические, психопатологические, терапевтические аспекты. *Российский медицинский журнал.* 2001; 25: 1192–6.
 39. Майчук Е.Ю., Гумина О.Л., Воеводина И.В. и соавт. Особенности кардиалгий у женщин среднего возраста. *Проблемы женского здоровья.* 2011; 6(3): 55–9.
 40. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Боли в области сердца у женщин в период перименопаузы. *Боль.* 2005; 3(8): 3–8.

ГЕНДЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В ЗАКРЫТОМ АДМИНИСТРАТИВНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ ОБЪЕДИНЕНИИ ЖЕЛЕЗНОГОРСК

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. Во многих эпидемиологических исследованиях показана более низкая распространенность БП среди пациентов женского пола в среднем в полтора раза. **Цель исследования:** изучить гендерные особенности БП на территории ЗАТО г. Железнодорожск Красноярского края. **Методы:** объект исследования – совокупность больных БП, проживающих на территории ЗАТО г. Железнодорожск. Единица наблюдения – больной БП. Все обследуемые проходили тщательный анамнестический и клинический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения, разработанных в соответствии с целью и задачами настоящего исследования. **Результаты:** распространенность БП на территории ЗАТО г. Железнодорожск на 2012 г. составила 1,25 на 1000 населения. В исследуемой выборке преобладали пациенты женского пола (65,9%), средний возраст которых был статистически значимо выше, чем у мужчин ($72 \pm 10,7$ против $67,3 \pm 7,0$, $p \leq 0,05$), что отражает демографическую ситуацию в Красноярском крае и в Российской Федерации в целом. **Заключение:** результаты проведенного исследования показали, что распространенность БП на территории ЗАТО г. Железнодорожск соответствует общероссийским и европейским показателям, с преобладанием распространенности БП среди женщин старше 65 лет.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, эпидемиология, гендерная характеристика, регистр, пожилые

Parkinson's disease (PD) is one of common neurodegenerative disorder. Prevalence of PD among women is lower, than among men in one and a half times. Objective: to define epidemiological research of PD in the closed independent territorial formation (CITF) Zheleznogorsk, Krasnoyarsk region, Russian Federation. Methods: object of research - patient with PD, which live in Zheleznogorsk region. Observation unit - patients with PD. Selection of patients was carried out by a method of stratified randomization with using of criteria of inclusion and an exception. Results: prevalence of PD was 1.25 on 1000 population in CITF Zheleznogorsk in 2012. Women prevailed (65.9%), mean age of women was above, than at men (72 ± 10.7 vs 67.3 ± 7.0 , $p \leq 0.05$). It reflects a demographic situation in Krasnoyarsk region and in the Russian Federation, as a whole. Conclusion: prevalence of PD in CITF Zheleznogorsk corresponds to the data of Russian Federation and Europe countries. The study was shown that prevalence of PD is higher among women >65 years old.

Key words: Parkinson's disease, epidemiology, gender characterization, register, elderly.

М.Р. Сапронова^{1,2},
Н.А. Шнайдер^{1,2},
Д.В. Похабов^{2,3}
¹ ФГБУЗ «Клиническая
больница №51» ФМБА Рос-
сии, г. Железнодорожск, Крас-
ноярский край;
² ГБОУ ВПО «Красноярский
государственный медицин-
ский университет им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Невро-
логический центр эпилеп-
тологии, нейрогенетики и
исследования мозга Уни-
верситетской клиники,
Красноярск, РФ
³ ФГБУЗ Сибирский
клинический центр ФМБА
России, г. Красноярск



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сапронова Маргарита
Рафаильевна,
аспирант кафедры меди-
цинской генетики и клиниче-
ской нейрофизиологии ИПО
Красноярского государствен-
ного медицинского универси-
тета им. проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого, врач-невролог,
руководитель Кабинета
экстрапирамидной патоло-
гии ФГУЗ «Клиническая боль-
ница №51» ФМБА России.
Адрес: 662971, Красноярский
край, г. Железнодорожск, ул.
Кирова, 5
E-mail: sapronova.mr@
yandex.ru

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. Распространенность БП в разных странах мира существенно варьирует от 0,17 на 1000 населения в Японии до 2,57 случаев на 1000 населения в странах Западной Европы (среди лиц всех возрастов). Значительный разброс эпидемиологических показателей БП объясняется разной половой-возрастной структурой населения, а также использованием различных методологических подходов [1]. По данным ряда исследований, в России распространенность БП, предположительно, составляет 1,27 случаев на 1000 населения в возрасте 50–59 лет и 4,93 случая – среди людей старше 80 лет [2–4]. В большинстве эпидемиологических исследований показано преобладание распространенности БП среди мужского населения в среднем в полтора раза. Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин среди пациентов с БП варьирует от 1,1 до 2,1 и в среднем составляет 1,46 [5]. Однако частота возникновения осложнений БП, таких как дискинезии и депрессия, по некоторым данным выше среди женщин [6]. Средний возраст дебюта БП у женщин на 2 года выше, чем у мужчин. Продолжительность жизни женщин с БП на 6,3 года ниже общепопуляционных показателей, мужчин – на 3,4 года. Более того, выявлена зависимость выживаемости от возраста, в котором дебютирует БП. Так, при дебюте заболевания в возрасте 26–40 лет выживаемость женщин составляет 49 лет, а мужчин – 38 лет, при дебюте в возрасте 40–66 лет – соответственно 31 год у женщин и 21 год у мужчин, а при дебюте в возрасте старше 66 лет – 9 и 6 лет соответственно [5]. У женщин, страдающих БП, чаще встречается дрожательная форма (67% среди женщин и 48% среди мужчин), что ассоциировано с более медленным течением заболевания (на 38%) [6].

Одним из объяснений преобладания распространенности БП среди мужского населения является возможное нейропротективное действие женского полового гормона – эстрогена. Показано, что возраст дебюта БП выше среди женщин с большим количеством беременностей и с более продолжительной половой жизнью [7]. Учеными Йельского университета доказано наличие связи уровня эстрогенов и сохранности nigrostriарной системы. Женщины, находящиеся в периоде менопаузы, имеют больший риск развития БП. Вопрос о влиянии заместительной гормонотерапии у женщин на клиническое течение БП остается дискуссионным. По данным одних исследований на фоне заместительной терапии наблюдается смягчение моторной симптоматики, по данным других – никаких изменений симптомов выявлено не было [8].

Целью настоящего исследования являлось изучение гендерных особенностей БП на территории закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Железногорск, Красноярского края.

МЕТОДЫ

Место проведения

Настоящее исследование проведено на территории ЗАТО г. Железногорск, расположенного в Красноярском крае Российской Федерации (Сибирский Федеральный округ). В состав ЗАТО входят город Железногорск, два поселка – Подгорный, Тартат и три деревни – Додоново, Новый Путь и Шивера. В работе представлены данные трехлетнего проспективного исследования (с сентября 2009 по август 2012 года). Клинико-неврологическое и эпидемиологическое исследования проводились на базе ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (КБ №51) в поликлинике №2 (зам. главного врача по поликлинической работе – к.м.н. О.П. Трикман). Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Протокол №36 от 22.12.2011 г.). Организация регистра БП на территории ЗАТО была регламентирована Приказом «О внедрении Регистра болезни Паркинсона» № 740 от 06.11.2009 ФМБА России (руководитель Федерального медико-биологического агентства – В.В. Уйба). В соответствии с Приказом «О внесении дополнений в приказ ФМБА России от 6 ноября 2009 г. №740 «О внедрении и ведении Регистра болезни Паркинсона» №682 от 19.10.2010 ФМБА России и Приказа главного врача (КБ №51, главный врач –

А.И. Ломакин) «Во исполнение приказа ФМБА России от 19.10.2010 г. №682 «О внесении дополнений в приказ ФМБА России от 6 ноября 2009 г. №740 «О внедрении и ведении Регистра болезни Паркинсона» и в целях совершенствования лечебно-диагностической помощи пациентам с экстрапирамидными заболеваниями на территории ЗАТО г. Железногорск» №1323 от 06.12.2010 г. на базе КБ №51 организован Кабинет по лечению экстрапирамидной патологии (руководитель – М.Р. Сапронова) под общей кураторией д.м.н. И.Г. Смоленцевой (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

Участники исследования

Объектом исследования выбрана совокупность больных БП, проживающих на территории ЗАТО г. Железногорск. Единица наблюдения – больной БП. Все обследуемые проходили тщательный анамнестический и клинический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения.

Критерии включения пациентов в исследование:

жители ЗАТО г. Железногорск (г. Железногорск, п. Подгорный, п. Тартат, деревни: Додоново, Новый Путь, Шивера) Красноярского края; возраст – старше 18 лет; клинически установленный диагноз БП. **Критерии исключения:** жители г. Красноярска и Красноярского края; жители других регионов РФ; жители зарубежья и стран СНГ; возраст моложе 18 лет; пациенты с вторичным паркинсонизмом; пациенты с другими нейродегенеративными заболеваниями.

Неврологическое обследование

Клинический диагноз БП устанавливался с использованием шкалы UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale [9]. Для определения стадии БП использовалась классификация Хен и Яра (Hoehn M., Jahr M.D.) [10]:

Стадия	Проявления
0	симптомы отсутствуют
1	заболевание с односторонней симптоматикой
2	двухсторонние симптомы без нарушения равновесия
3	двухсторонние симптомы легкой или умеренной степени выраженности с поструральной неустойчивостью, способность к самостоятельному передвижению сохраняется
4	все симптомы заболевания резко выражены, сохранена способность стоять или сидеть без посторонней помощи
5	больной прикован к постели, не способен передвигаться без посторонней помощи

Эпидемиологические методы, используемые в настоящем исследовании: по обращаемости, метод подворовых обходов (*door-to-door*, англ.).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и перцентилей. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли *t*-критерий Стьюдента с учетом параметра равенства дисперсий. Межгрупповое сравнение значимости, при непараметрическом распределении, связанных клинических и параклинических параметров проводилось с помощью парного критерия Уилкоксона, а при несвязанных выборках – критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при $p < 0,05$ [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследован 141 человек. Согласно критериям включения и исключения в настоящей работе проанализировано 135/141 (95,7%) клинических случаев; 6/141 (4,2%) случаев были исключены нами из обработки в связи с изменением диагноза в ходе проведения дополнительного обследования. Таким образом, общая выборка составила 135 пациентов с БП, медиана возраста исследуемых пациентов составила 72,0 [69; 76] года. Распреде-

ние пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

В общей выборке пациенты женского пола составили 89/135 (65,9%) человек. В основном это были городские жители – 88 из 89 (98,8%) человек. Возраст женщин варьировал от 42 до 82 лет, медиана возраста – 73,0 [70; 77] года. Мужчин было 46 из 135 (34%) человек, в том числе городские жители – 43 из 46 (93,4%) человек, сельские жители – 3 из 46 (6,5%) человек. Возраст мужчин варьировал от 49 до 85 лет, медиана возраста – 70,5 [68; 74] года. Таким образом, в исследуемой выборке преобладали женщины ($p \leq 0,05$), средний возраст которых был статистически значимо выше, чем у мужчин ($p \leq 0,05$).

На момент регистрации в базе данных из 135 человек большинство имели 2 и 3 стадию БП по Хен и Яру (табл. 1). Распределение по стадиям заболевания не имело статистически значимых гендерных различий ($p > 0,05$). Возраст дебюта БП варьировал от 18 до 80 лет, медиана – 67,0 [62; 72] лет. У женщин возраст дебюта варьировал от 18 до 81 года, медиана – 67,0 [62; 73] лет. У мужчин варьировал от 45 до 77 лет, медиана – 66,5 [62; 70] лет.

На момент внесения в регистр (табл. 2) у большинства пациентов диагностирована смешанная форма БП, лишь 8,9% пациентов имели акинетико-ригидную форму и 3,7% – дрожательную, которая в динамике трансформировалась в смешанную в 4 (80%) случаях, в 1 (20%) случае проводился дифференциальный диагноз с эссенциальным тремором. Акинетико-ригидная форма БП преобладала среди пациентов мужского пола ($p < 0,01$), а дро-

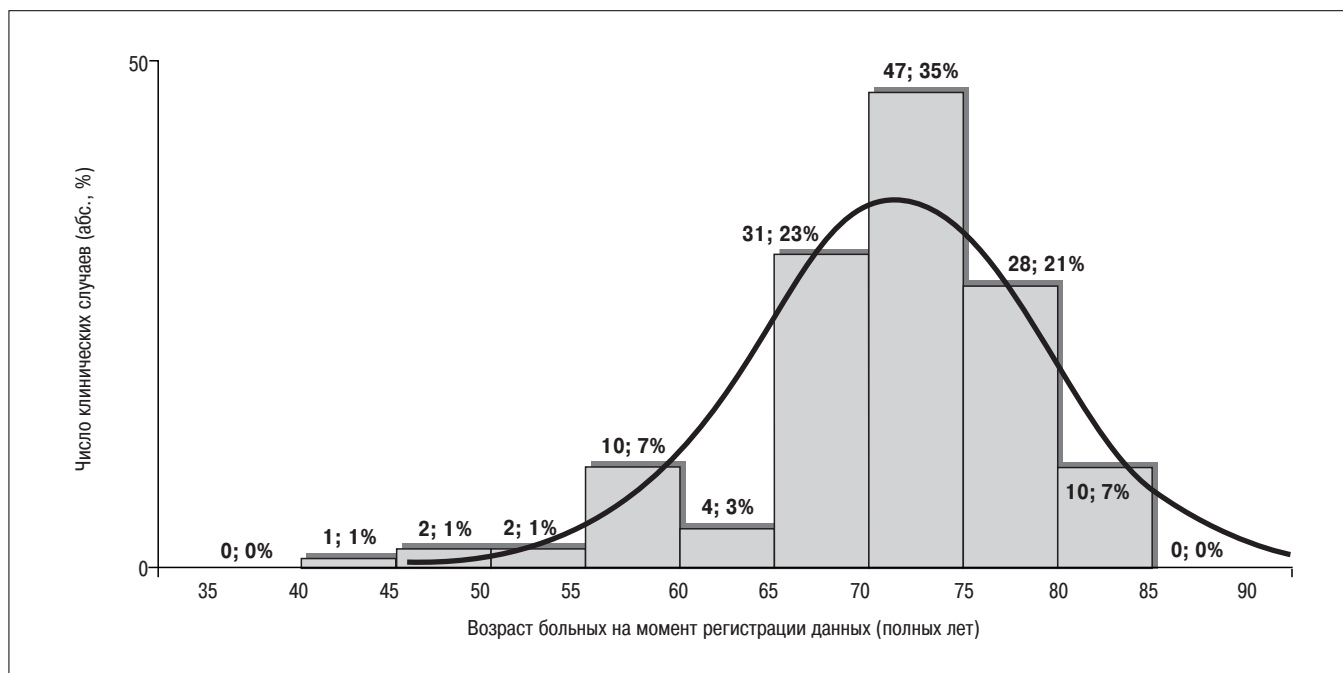


Рисунок 1. Распределение больных с болезнью Паркинсона по возрасту на момент регистрации в базе данных

Таблица 1

Распределение пациентов разного пола по стадиям болезни Паркинсона (N = 135)

Стадия болезни Паркинсона по Хен и Яру	Всего больных		Мужчины		Женщины		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	13	9,6	4	8,7	9	10,1	$p > 0,523$
2	46	34,1	15	32,6	31	34,8	$p > 0,05$
3	55	40,7	18	39,1	37	41,6	$p > 0,05$
4	20	14,8	8	17,4	12	13,5	$p > 0,05$
5	1	0,7	1	2,2	0	0,0	$p > 0,05$

Примечание. p – коэффициент статистически значимых различий частоты встречаемости стадии БП по Хен и Яру у мужчин и женщин.

Таблица 2

Распределение пациентов разного пола по клиническим формам болезни Паркинсона (N = 135)

Клиническая форма болезни Паркинсона	Всего больных		Мужчины		Женщины		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Акинетико-ригидная	12	8,9	6	13,0	6	6,7	$p < 0,01$
Смешанная	118	87,4	40	87,0	78	87,6	$p > 0,05$
Дрожательная	5	3,7	0	0,0	5	5,6	$p < 0,01$

Примечание. p – коэффициент статистически значимых различий частоты встречаемости клинической формы БП у мужчин и женщин.

жательная форма при дебюте БП диагностирована только среди наблюдаемых пациентов женского пола ($p < 0,01$). Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по частоте встречаемости смешанной формы БП не выявлено ($p > 0,05$).

Распространенность БП была выше среди мужчин в более молодых возрастных группах (до 65 лет), а в более старших возрастных группах (75 лет) – среди женщин (рис. 3).

Проведенный анализ позволил установить изменения в распространенности БП на территории

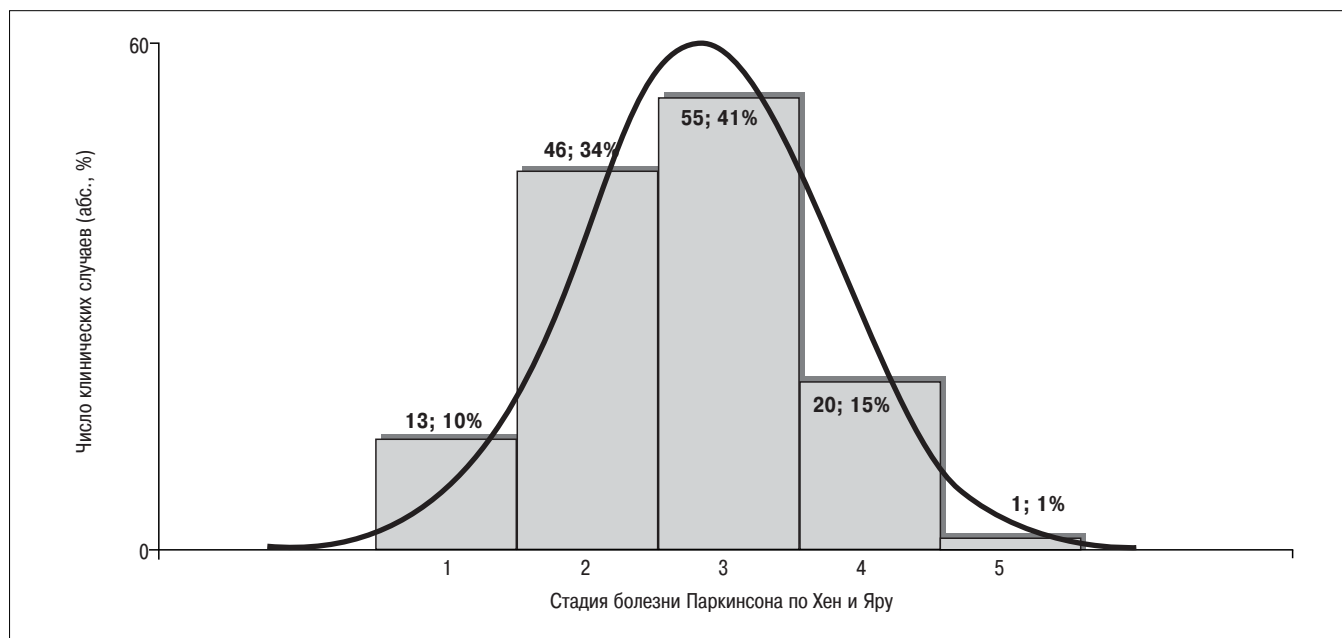


Рисунок 2. Распределение стадий болезни Паркинсона у наблюдаемых больных по классификации Хен и Яра на момент первичной регистрации в базе данных

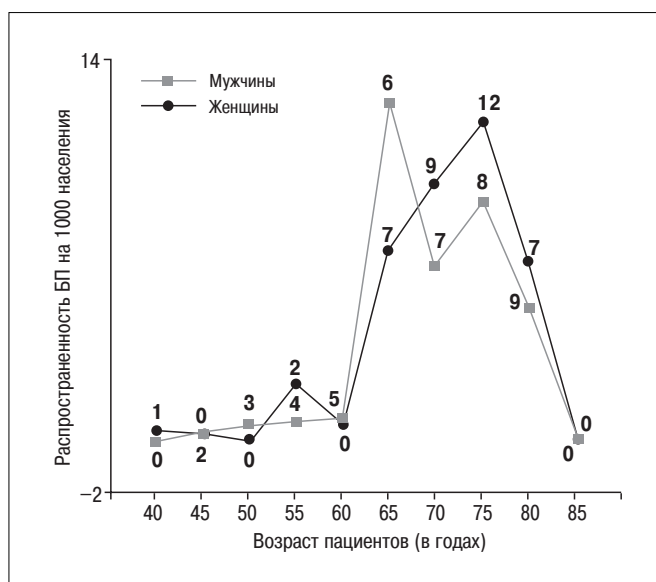


Рисунок 3. Распространенность болезни Паркинсона в ЗАТО г. Железногорск среди мужского и женского населения на 1000 населения в зависимости от возраста ($p \leq 0,05$).

ЗАТО г. Железногорск, которая составила на 1000 населения в 2009 г. 0,92 случая, в 2011 – 1,26 и в 2012 г. – 1,25 случая. Общая распространенность БП была 1,16 на 1000 населения, причем среди населения старше 40 лет – 2,87 на 1000 человек. Заболеваемость БП на 100 000 населения составила в 2009 г. 5,9 случая, в 2010 г. – 10,8 и в 2011 г. – 13,7 случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного нами проспективно-го клинико-эпидемиологического исследования, распространенность БП в ЗАТО г. Железногорск соответствует общероссийским и мировым показателям (табл. 3) [1, 12].

Выявленный рост заболеваемости и распространенности БП на территории ЗАТО г. Железногорск может быть объяснен организацией Кабинета по лечению экстрапирамидных расстройств и развитием противопаркинсонической службы в Красноярском крае. Более высокая распространенность БП среди женского населения в исследуемой популяции может быть объяснена меньшей продолжительностью жизни мужчин в регионе. Так, средняя ожидаемая продолжительность жизни в ЗАТО в 2012 году у мужчин составила 66,9 лет, у женщин – 76,1 год. Средний возраст дебюта БП у женщин в нашем исследовании составил 65,7 лет. Известно, что начало нейродегенеративного процесса при БП может опережать появление моторных нарушений на один-два десятка лет. Первые симптомы БП проявляются после почти полной дегенерации нигростриарной дофаминергической системы и истощения компенсаторных резервов мозга [13]. Учитывая эти факты, можно предположить, что начало нейродегенеративного процесса у женщин может быть соотнесено со всеми физиологическими изменениями, происходящими в период наступления менопаузы [14].

Таблица 3

Распространенность болезни Паркинсона в зарубежных странах (цит. по [1])

Страна	Распространенность на 1000 населения	Возрастная группа	Авторы и год публикации
США	9,77–13,36	40–69 лет	B.A. Racette et al., 2005
Канада	1,09–1,25	Все возраста	B.C. Lai et al., 2003
Колумбия	1,76	50 лет и старше	J.L. Sánchez et al., 2004
Боливия	0,50–2,86	40 лет и старше	A. Nicoletti et al., 2003
Испания	9,01	40 лет и старше	L.E. Clavería et al., 2003
Италия	2,57	Все возраста	L. Morgante et al., 1993
Великобритания	1,19–1,29	Все возраста	E.J. Newman et al., 2009
Нидерланды	9,70	55 лет и старше	D.A. Vijver et al., 2001
Болгария	1,64–1,7	Все возраста	I. Milanov et al., 2001
Эстония	1,52	40 лет и старше	P. Taba et al., 2002
Австралия	3,62	50 лет и старше	P. Mehta et al., 2007
Юго-Восточная Азия	0,51–1,77	Все возраста	W. Muangpaisan et al., 2007
Китай	5,22	50 лет и старше	L. Zhang et al., 2005
Тайвань	1,30	Все возраста	R.C. Chen et al., 2001
Япония	0,17	Все возраста	S. Morioka et al., 2002

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что распространенность БП на территории ЗАТО г. Железногорск соответствует общероссийским и европейским показателям [1, 15, 16]. Преобладание в исследуемой выборке женщин, средний возраст которых был статистически значимо выше, чем у мужчин, во многом объясняется половозрастной структурой населения, что отражает демографическую ситуацию в Красноярском крае и в Российской Федерации в целом. Показано статистически значимое преобладание акинетико-ригидной формы БП среди мужчин. Значимых гендерных различий при анализе распределения стадий БП по Хен и Яру, а также возраста дебюта выявлено не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдер Н.А., Мельников Г.Я., Сапронова М.Р., Волков С.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма в зарубежных странах. Вестник НГУ. 2010; 8 (3): 217–25.
2. Смоленцева И.Г., Кривonos О.В., Амосова Н.А., Чупина Л.П. Клинико-эпидемиологическое исследование болезни Паркинсона в структуре ФМБА России. Приложение Вестника Российской военно-медицинской академии. 2010; 14(32): 81–3.
3. Похабов Д.В., Абрамов В.Г., Нестерова Ю.В. Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае. Клиническая неврология. 2008; 2(4): 4–8.
4. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Попов Г.Р. и др. Качество жизни и экономические аспекты при болезни Паркинсона. Болезни движений: медицинские и социальные аспекты: материалы международной научной конференции. Москва: АПК и ППРО, 2010: 37–41.
5. Левин О.С., Лавров А.Ю., Шиндряева Н.Н. и др. Эпидемиология болезни Паркинсона. Болезни движений: медицинские и социальные аспекты: материалы международной научной конференции. Москва: АПК и ППРО, 2010: 23–9.
6. Pavon J.M., Whitson H.E., Okun M.S. Parkinson's disease in women: a call for improved clinical studies and for comparative effectiveness research. *Maturitas*. 2010; 65(4): 352–8.
7. Yadav R., Shukla G., Goyal V., et al. Case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics. *Neuroscience*. 2012; 319(1–2): 135–8.
8. Morale M.C., Serra P.A., L'episcopo F., Tirolo C. et al. Estrogen, neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: glia dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration. *Neuroscience*. 2006; 138 (3): 869–78.
9. Fahn S., Elton R.L. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In: *Recent developments in Parkinson's disease*, vol.2. Ed.: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB. NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987; 153–63.
10. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2002. 312 с.
12. Сапронова М.Р., Касперович Н.А., Волков С.Н. и др. Проспективное эпидемиологическое исследование болезни Паркинсона в ЗАТО г. Железногорск. Вестник Клинической больницы №51. 2013; 5(4): 47–52.
13. Угрюмов М.В. Болезнь Паркинсона: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении. Болезни движений: медицинские и социальные аспекты: материалы международной научной конференции. Москва: АПК и ППРО, 2010: 61–7.
14. Shulman L. M., Bhat V. Gender differences in the natural history and management of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(3): 407–16.
15. Elbaza A., Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2008; 21: 454–60.
16. Волков С.Н., Сапронова М.Р. Частота встречаемости болезни Паркинсона в Российской Федерации и в ЗАТО Железногорск (2007–2009гг.): краткое сообщение. Вестник Клинической больницы №51. 2010; 3(10): 76–80.

КЛИНИЧЕСКИЕ «МАСКИ» ПАТОЛОГИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Систематизированы литературные данные и собственные клинические наблюдения разнообразных вариантов течения билиарной патологии. Анализируются механизмы формирования коморбидности, сложности диагностики и дифференциальной диагностики разнообразных патологических состояний, ассоциируемых с патологией желчного пузыря и желчевыводительной системы.

Ключевые слова: женщины, болезни желчного пузыря, билиарного тракта, клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика.

The article gives systematically organized literature data and the author's observations of different biliar tract disorder variants. The focus is on the comorbidity formation mechanisms analysis and the difficulties in differential diagnostics of various pathological conditions, associated with the gall-bladder pathology and cholepatiae.

Key words: women, gallbladder diseases, biliar tract disorders, clinical manifestations, diagnostics, differential diagnostics.

Е.Ю.Еремина

ФГБОУ ВПО
«Мордовский
госуниверситет
им. Н.П.Огарева»,
Саранск



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Еремина Елена Юрьевна,
д.м.н., профессор, за-
служенный врач Респу-
блики Мордовия, зав. ка-
федрой пропедевтики
внутренних болезней
Мордовского госунивер-
ситета им. Н.П. Ога-
рева, главный гастроэн-
теролог Министерства
здравоохранения Рес-
публики Мордовия
Адрес: 430005, Саранск,
ул. Большевикская, 68
Тел: (8342) 47 68 85
e-mail: eeu61@mail.ru

В оценке современного пациента все чаще используются такие характеристики, как полиморбидность, высокая распространенность хронических заболеваний, их атипичное течение, наличие множественных функциональных и метаболических изменений в организме, высокая алергизация и большая частота невротических и психических расстройств [1]. Все это, безусловно, создает значительные трудности для диагностики и лечения больных. Атипичное течение билиарной патологии, наиболее распространенными вариантами которой являются разнообразные дисфункциональные расстройства билиарного тракта, холецистит и желчно-каменная болезнь (ЖКБ), проявляется в стертости, необычности симптоматики, а также в ее нивелировании другими, не свойственными заболеванию симптомами [2].

Среди всех клинических «масок» билиарной патологии наиболее известной является кардиологическая, выражающаяся в виде холецисто-кардиального, холецисто-коронарного, аритмического или гемодинамического синдромов.

Чаще всего наличие клинических «масок» билиарной патологии ассоциируется с ЖКБ, однако они в равной степени свойственны и другим заболеваниям желчевыводящей системы органического и функционального характера.

О возможности рефлекторных болей в области сердца при ЖКБ в 1883 г. писал в своих клинических лекциях С.П.Боткин: «Нередко холелитиаз выражается в явлениях, сосредотачивающихся преимущественно в области сердца... в особенности в тех случаях, когда передвижение камня совершается в пузырном протоке. ... Больной будет жаловаться на приступы болей в стороне сердца, идущих с ясным изменением его функции, аритмией, затруднением дыхания и т.д., одним словом, с ясной картиной стенокардии. ...Такой приступ продолжается 8–10 часов вместо нескольких минут, а после нескольких таких приступов больной вдруг желтеет» [3].

В настоящее время появляются работы, посвященные кардиологическим проявлениям не только при ЖКБ, но и при других видах билиарной патологии. По данным Я.С.Циммермана, *кардиалгический синдром* встречается у 24,5% больных хроническим бескаменным холециститом [4]. Кардиалгический симптомокомплекс при билиарной патологии может включать в себя нарушения сердечного ритма (тахикардию, брадикардию, экстрасисто-

лии) и гемодинамики, что при сочетании с болевым синдромом требует дифференциальной диагностики со стенокардией или инфарктом миокарда [5]. Следует учитывать, что интенсивность боли при желчной колике достигает максимума в течение нескольких минут, а при инфаркте миокарда боль нарастает волнообразно, достигая максимума через 30–60 минут после появления. Желчную колику почти всегда сопровождают тошнота, изжога или рвота с желчью, вызванные рефлекторными механизмами или дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом. Необходимо отметить и тот факт, что кардиальные проявления билиарной патологии могут быть опосредованы вторично развившимся гастроэзофагеальным рефлюксом.

Желчная колика посредством различных механизмов способствует ухудшению кровотока по измененным коронарным сосудам и развитию острой коронарной патологии [5]. В экспериментальных работах Ю.А.Петровского, Cullen и Reese [цит. 6] показано, что раздражение механорецепторов желчного пузыря вызывает снижение артериального давления, задержку дыхания и ухудшение кровоснабжения миокарда.

Во время приступа желчной колики описаны повышение пульсового и венозного давления, гипертензия в малом круге кровообращения, сердечная астма (обычно развиваются в положении больных лежа), метаболические нарушения в миокарде желудочков и нарушения коронарного кровотока с изменениям на ЭКГ в виде депрессии интервала ST и появления отрицательного зубца T во II и III отведениях. Изменения на ЭКГ могут проявляться снижением вольтажа зубцов, отрицательными зубцами T в грудных отведениях, высокими зубцами R в III, aVF отведениях [6, 7].

Б.П.Кущелевский [цит. 6] считал, что больные с холецисто-кардиальным синдромом, особенно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии, предрасположены к инфаркту миокарда. К его развитию может привести рефлекторный спазм коронарных сосудов во время приступа билиарной колики, особенно у пожилых больных и больных с избыточной массой тела. В нашей практике также имеется значительное число случаев манифестации и прогрессирования коронарной симптоматики на фоне билиарной патологии.

В качестве примера приводим историю болезни больной К., 57 лет (2007 г.), которая в течение длительного времени страдала хроническим калькулезным холециститом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ИБС (стенокардией напряжения 2-го функционального класса). Ухудшение состоя-

ния произошло после диетической погрешности (употребления жирной и острой пищи) в сочетании с алкоголем: появились боли спастического характера в проекции желчного пузыря, а затем выраженная изжога. Спустя несколько часов развился острый коронарный синдром, сопровождающийся нарушением сердечного ритма. Диагностирован инфаркт миокарда. Фибрилляция желудочков послужила причиной смерти больной на 3-й день пребывания в стационаре.

Кардиологические симптомы у пациентов с билиарной патологией могут протекать и без боли в животе. Описаны случаи, когда упорная стенокардия, не поддающаяся лечебным воздействиям, являлась единственным симптомом латентно текущего калькулезного холецистита, а удаление желчного пузыря освобождало таких больных и от приступов стенокардии. Однако в современных условиях сложно представить себе подобную ситуацию. Сталкиваясь с подобным случаем и проводя дифференциальную диагностику кардиалгического синдрома, врач в лучшем случае расценит его как проявление коморбидности. *В качестве иллюстрации приводим наблюдение за больной Р., 52 лет (2006 г.), которая трижды поступала в стационар с жалобами на интенсивные боли в загрудинной области, продолжительностью до 1,5 часов, не купирующиеся нитроглицерином, сопровождающиеся ощущением перебоев в работе сердца. Предполагался острый коронарный синдром, не подтвердившийся при динамическом наблюдении и обследовании (ЭКГ в динамике, холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, биохимические маркеры некроза миокарда и т.д.). Кардиалгии без видимой причины повторялись в период нахождения больной в стационаре, с трудом купировались ненаркотическими и наркотическими анальгетиками. Во время очередного осмотра врач заинтересовался, чем же все-таки купируется боль, и оказалось, что боль прекращается после искусственно вызванной рвоты.*

Данный факт послужил основанием для более детального обследования (УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и суточное мониторирование pH и ЭКГ). По результатам проведенного исследования у пациентки были диагностированы хронический калькулезный холецистит (камень 2,5 см в d) и ГЭРБ, эндоскопически негативная форма с преобладанием смешанного рефлюкса. Во время рефлюксов желудочного содержимого в пищевод каких-либо изменений ЭКГ зарегистрировано не было. Пациентке были назначены ингибитор протонной помпы (ИПП) и антацид, а спустя 1,5 месяца проведена плановая лапароскопическая холецистэктомия. После операции проводилось лечение ИПП

(омепразолом) в течение двух месяцев, курсовая терапия спазмолитиками в связи с гипертономусом сфинктера Одди. За последующие более чем пять лет наблюдения за пациенткой боли в сердце не повторялись, симптомы ГЭРБ не рецидивировали.

Справедливости ради следует отметить, что далеко не все исследователи согласны с существованием холецисто-кардиального синдрома и считают, что сочетание ЖКБ с ИБС является проявлением общего нарушения холестерина обмена, т.е. результатом избыточного насыщения желчи холестерином и атеросклероза. Те же авторы высказывают мнение о том, что С.П.Боткин страдал не ЖКБ с холецисто-коронарным синдромом, а сочетанием ЖКБ с ИБС. Такой вариант коморбидности, безусловно, возможен, но, к сожалению, правоту той или иной точки зрения до настоящего времени доказать не удалось, и большинство клиницистов [8–10], в том числе и автор данной статьи, признают существование холецисто-кардиального синдрома, несмотря на отсутствие доступных на амбулаторном этапе критериев его диагностики.

Для выяснения возможной связи кардиальной симптоматики с патологией желчного пузыря и опосредованным ею гастроэзофагеальным рефлюксом используются методы ультразвуковой, рентгенологической, лабораторной и биохимической диагностики, мониторингирование суточного профиля ЭКГ, артериального давления, внутрижелудочного и внутрипищеводного рН, динамическое наблюдение за пациентами. Вместе с тем по-прежнему встречаются диагностические и тактические ошибки при ведении больных, особенно пожилого возраста. Причин здесь несколько: разнообразие и «нетипичность» клиники, коморбидность, недооценка значения расспроса и физических методов обследования и др. [11].

Любая патология желчевыводящих путей и, прежде всего, ЖКБ в значительном числе случаев длительно не проявляется типичными симптомами [12]. У многих больных наличие билиарной патологии устанавливается случайно или при тщательном анализе так называемых малых симптомов, из которых главное место принадлежит диспепсиям. Наблюдаемые при билиарной патологии диспепсии неспецифичны и патогенетически разнородны. Они обусловлены изменениями функционирования нейрогормональной и гуморальной регуляторных систем, дисфункциями желчного пузыря и сфинктера Одди, формированием дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, нарушением состава желчи, патологическими висцеро-висцеральными рефлексамии из желчного пузыря к желудку, кишеч-

нику и поджелудочной железе, вторично развившимся поражением других органов пищеварительной системы с нарушением их функциональной активности [13, 14].

Наиболее частыми симптомами диспепсий при билиарной патологии являются тошнота, изжога, отрыжка, рвота, горечь и сухость во рту, «металлический» привкус, ощущение тяжести, распираания в подложечной области, быстрая насыщаемость, плохая переносимость жирной пищи, метеоризм, холагенная диарея или запоры. Билиарная недостаточность, вызванная нарушением поступления желчи в 12-перстную кишку, является причиной стеатореи, бактериальной контаминации кишечника, дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К.

Согласно ранее полученным нами данным [15], у 49,6% больных хроническим холециститом в фазе обострения заболевания наблюдаются клинические симптомы нарушенного кишечного пищеварения и всасывания. Они обусловлены не только сопутствующим панкреатитом, сопровождающимся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, но и снижением активности кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов (γ -амилазы, сахаразы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы), а также мембранно-цитозольных дипептидаз. У больных хроническим холециститом, особенно при клинически выраженных дисфункциональных расстройствах желчевыводительной системы, снижена амилолитическая активность в зоне мембранного пищеварения, нарушена адсорбционная способность кишечного эпителия в отношении панкреатической амилазы.

По данным Д-ксилозного теста, у 43% больных холециститом нами отмечено замедление процессов всасывания в тонкой кишке, из них у 23,8% больных обнаружен сдвиг интенсивности процессов всасывания по направлению к дистальным отделам кишки. Следует отметить, что клинические и функциональные признаки нарушенных кишечных функций наблюдаются уже на ранних стадиях развития хронического холецистита при отсутствии симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и прогрессируют с увеличением длительности его течения. При длительности заболевания менее пяти лет клинические симптомы нарушенных кишечных функций отмечаются у 14% больных, функциональные признаки – у 19%, при длительности заболевания свыше пяти лет – соответственно у 35 и 48% больных хроническим холециститом.

Свойственный билиарным дисфункциям дуоденогастральный или дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс лежит в основе таких симптомов, как горечь, сухость и «металлический» привкус во рту по утрам и после еды, отрыжка, упорная изжога, тошнота и рвота, которые на начальных этапах рассматриваются как «эзофалгическая» маска билиарной патологии. Прогрессирование эзофалгической симптоматики имеет такие же последствия, как собственно ГЭРБ (появление дисфагии, загрудинных болей, ощущения «кола» за грудиной после обильной еды, а также формирование эрозивно-язвенных поражений пищевода, пептических стриктур, кровотечений и пищевода Барретта с высоким риском развития злокачественной опухоли пищевода). А с учетом того, что щелочной (желчный) или смешанный рефлюкс обладает более агрессивными свойствами, чем кислый, вероятность подобных исходов у пациентов с первичной билиарной патологией значительно повышается [13, 14].

В большинстве случаев билиарная патология ассоциирована с разнонаправленными нарушениями кислотопродуцирующей и моторной функций желудка и кишечника [16]. Ослабление моторики желудка, спазм привратника, гипертония нисходящего отдела 12-перстной кишки с длительным дуоденостазом проявляются ощущением тяжести, давления, распирания в эпигастральной области, а нарушения моторики кишечника – метеоризмом, урчанием в животе, нарушениями стула (диареей или упорными спастическими запорами). Характерны признаки правостороннего копростазы, гипертонической дискинезии тонкой кишки, атоническо-спастической формы дискинезии толстой кишки. Запоры могут сопровождаться приступообразными болями в области восходящей части толстой кишки (псевдоаппендикулярный синдром) или в области селезеночного угла.

Причиной разнообразных диспепсий при билиарной патологии может быть внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, развившаяся при длительном течении билиарнозависимого панкреатита и способствующая изменению микроэкологии кишечника. В экспериментальных работах было установлено, что растяжение желчного пузыря приводит к торможению панкреатической секреции. Значительные расстройства функциональной активности поджелудочной железы с нарушением количественного соотношения ферментов и неадекватным ответом на физиологический раздражитель отмечают у 2/3 больных хроническим холециститом [17]. Частота нарушения экскреторной и инкреторной функций подже-

лудочной железы возрастает с увеличением длительности течения холецистита [4].

При билиарной патологии поджелудочная железа особенно часто поражается у больных с ожирением. Ее вовлечение в патологический процесс при исходной билиарной патологии клинически проявляется, прежде всего, изменением характера, локализации и иррадиации болей. Они становятся более распространенными, иногда «опоясывающими» («пояса», «полупояса»), с иррадиацией в левое подреберье, левую половину грудной клетки, левую половину живота, сопровождаются выраженным метеоризмом. С учетом высокой распространенности панкреатита при билиарной патологии нередкой является ситуация, когда у больного нет отчетливых клинических симптомов поражения желчевыводящих путей, а доминирует панкреатическая боль с присущими ей характеристиками (*панкреатическая «маска»* билиарной патологии) [18]. В этом случае панкреатические боли могут ощущаться большими даже раньше, чем появляются боли в правом верхнем квадранте живота. Лечение такого панкреатита при игнорировании причины (патологии билиарного тракта) бесперспективно.

Основным симптомом любых клинически манифестных форм билиарной патологии является боль. Наиболее ярко она выражена при желчной колике, которая развивается не только при ЖКБ, но также при дисфункциях желчного пузыря и сфинктера Одди, при билиарном сладже и обострении хронического холецистита. Желчная колика провоцируется холекинетическими факторами: приемом жиров, пряностей и острых приправ, алкогольными напитками. Она возникает обычно через 3–5 часов после еды. С.П.Боткин отмечал в этой связи, что желчная колика «возникает по преимуществу в классе людей богатых, обильно питающихся, ведущих жизнь сидячую, мало двигающихся, жирных, с избытком прихода над расходом». Желчную колику провоцируют физические нагрузки, сотрясения тела (прыжки, тряская езда), подъем тяжестей, работа в наклонном положении. Спровоцировать желчную колику может чрезмерное употребление кофе, курение крепкого табака, сигар, нервное потрясение, стресс. Боль при желчной колике имеет приступообразный спастический характер, локализуется в правом подреберье или мигрирует то в левое, то в правое подреберье, то в подложечную область. Интенсивность болей при ЖКБ не зависит от размера и количества конкрементов. При осложнении калькулезного холецистита перфорацией желчного пузыря и перитонитом боль становится разлитой по всему животу.

В силу особенностей субъективного восприятия больные могут характеризовать боль как раздирающую, колющую, режущую, реже как тупую, давящую. Боль может продолжаться от двух часов до суток, редко – более длительно, чаще возникает вечером и ночью [19]. Она быстро нарастает по интенсивности и, достигая максимума (от 15 минут до нескольких часов), постепенно стихает, хотя может и волнообразно изменяться по интенсивности [10, 20, 21]. На высоте желчной колики может возникнуть спастическое состояние других органов брюшной полости – желудка, кишечника, диафрагмы, брюшного пресса. Рефлекторные сокращения диафрагмы и брюшного пресса при желчной колике являются причиной появления рвоты вначале съеденной пищей, а затем желудочным содержимым с примесью желчи. Рвота не приносит облегчения и может усиливать боль из-за напряжения брюшного пресса и сокращений диафрагмы. В части случаев, особенно при наличии инфекции в желчном пузыре, после приступа колики наблюдаются озноб, субфебрилитет, субиктеричность склер, которые длятся 2–3 дня. Если лихорадка затягивается на более длительный срок, а ознобы повторяются, следует думать об инфекционных осложнениях [10].

При билиарной патологии наряду с типичной желчной коликой выделяют холедохиальную колику и билиарную боль [22]. *Билиарная боль* локализуется в эпигастрии и правом подреберье, возникает обычно в ночное время, сопровождается тошнотой, рвотой, повышенной потливостью, длится до 30 минут, после чего постепенно теряет свою интенсивность и стихает. Приступ болей, который длится более 6 часов, может свидетельствовать о развитии острого холецистита. Билиарная боль некоторыми исследователями расценивается как облегченный эквивалент желчной колики. Ее провоцируют грубые нарушения диеты, холодные газированные напитки, физическое напряжение, стрессовые ситуации. У трети больных после первого эпизода билиарной боли она не рецидивирует или повторяется лишь спустя несколько лет. *Холедохиальная колика* возникает при холедохолитиазе, холангите, протоковой гипертензии. Приступ может сопровождаться тошнотой, рефлекторной рвотой, не приносящей облегчения, тахикардией. Воспалительные явления (лихорадка, озноб, лейкоцитоз, повышение СОЭ) отсутствуют.

В клинической симптоматике холелитиаза традиционно выделяют диспепсическую, болевую приступообразную, торпидную и латентную формы [7, 23]. Типичной является приступообразная

форма, характеризующаяся приступами желчной колики, рвотой, иногда механической желтухой. При болевой торпидной форме приступы желчной колики отсутствуют. Боли постоянные или периодические, тупые, обычно связаны с камнями в пузырном протоке. При латентном холелитиазе клиническая симптоматика заболевания не проявляется до тех пор, пока камни находятся в «немой» зоне – в теле и на дне пузыря. Болевой синдром обычно появляется после перемещения камней в чувствительную зону (шейка пузыря, пузырный проток, общий желчный проток). Отсутствие длительного болевого анамнеза и желчной колики, предшествующей желтухе (каменосительство), некоторые исследователи относят к атипичным случаям течения холелитиаза или «маске молчания». Она наблюдается у 60–80% пациентов с холедохолитиазом и 10–20% пациентов с холедохолитиазом. Тем не менее в течение 10–15 лет у 30–50% больных с камненосительством развиваются манифестные формы ЖКБ и ее осложнения, а вероятность серьезных осложнений при камненосительстве повышается на 3–5% в год [12, 20]. У пожилых людей ЖКБ особенно часто протекает без болевого синдрома, что обусловлено возрастным снижением тонуса гладкой мускулатуры желчного пузыря.

Нечетко выраженная локализация болей в правом подреберье или эпигастрии в сочетании с диспепсическими расстройствами при билиарной патологии могут быть ошибочно расценены как проявления хронического гастрита, гастродуоденита, панкреатита или язвенной болезни. Выделен даже так называемый «псевдоязвенный синдром («маска»), протекающий с «голодными» болями и изжогой. Чаще всего «псевдоязвенная» симптоматика встречается при хроническом холецистите и обусловлена перипроцессом, распространяющимся с желчного пузыря на 12-перстную кишку с ее последующей дискинезией, а иногда и деформацией.

Для дифференциальной диагностики язвенной болезни и хронического холецистита важно учитывать следующие признаки:

- периодичность и сезонность болей особенно типичны для язвенной болезни, но не для холецистита;
- при язвенной болезни аппетит обычно сохранен, а при холецистите – снижен;
- возникновение рвоты при язвенной болезни облегчает боль, а при холецистите – нет;
- при язвенной болезни боли развиваются постепенно, могут быть сильными, но не мучительными и затихают постепенно, при желчной колике боль интенсивная, появляется и исчезает внезапно;

- приступ желчной колики, в отличие от язвенной болезни, сопровождается ознобом и повышением температуры;

- при желчной колике может развиваться желтуха, не характерная для язвенной болезни.

Боли при билиарной патологии могут локализоваться в эпигастральной области и по ходу толстой кишки одновременно с болями в правом подреберье или независимо от них. В последнем случае интенсивность боли в зоне иррадиации, как правило, выше. В ряде случаев билиарная патология может проявляться болями в спине или области лопаток, которые исчезают после рвоты. У некоторых больных преобладают жалобы на боли в подложечной области, распространяющиеся вверх по пищеводу (загрудинно) и сопровождающиеся рефлексорным слюнотечением.

Сложности диагностики билиарной патологии могут быть связаны с разнообразием зон иррадиации, а также с тем, что боль в зоне иррадиации может быть сильнее, чем в месте ее возникновения. Боль при билиарной патологии нередко иррадирует в правую лопатку, правую подлопаточную область, в правое плечо, в правую ключицу и/или в правую подключичную область, в правую половину шеи, нижней челюсти, иногда в правую лобную область, в правый глаз. Вместе с тем боли могут иррадиировать в предсердечную область и левое подреберье, особенно в случаях билиарного панкреатита и холангита. Иррадиация в предсердечную область может быть действительно иррадиацией или спровоцированным желчной коликой холецистокардиальным синдромом.

Довольно часто у больных хроническим холециститом развиваются перихолецистит и перивисцеральные спайки между желчным пузырем и прилегающими к нему отделами желудка, 12-перстной и толстой кишки. Они в значительной степени изменяют клиническую симптоматику основного заболевания, маскируясь симптомами гастродуоденальной и кишечной патологии. Боли в этих случаях становятся длительнее, иногда почти постоянными, распространенными, носят тупой, давящий характер. Ослабевает связь боли с приемом пищи, но одновременно появляется ее зависимость от положения тела, физической нагрузки, резких движений, тряской езды. Усиление натяжения спаек при сокращении желчного пузыря может проявляться усилением боли после еды и развитием *ситофобии* (боязнь приема пищи). Перихолецистит может сопровождаться длительным субфебрилитетом и разнообразной кардиальной симптоматикой [24].

При образовании спаек между правым изгибом ободочной кишки и желчным пузырем развивается клиника *синдрома Вербрайка*. Она характеризуется чувством натяжения, тупой болью в мезогастрии, тошнотой, а иногда умеренным мышечным напряжением в правой верхней части живота. Данные симптомы развиваются из-за натяжения желчного пузыря при переполнении ободочной кишки. При вовлечении в спаечный процесс 12-перстной кишки может развиваться хроническая дуоденальная непроходимость (дуоденостаз) с дуоденальной гипертензией. Это в еще большей степени нарушает опорожнение желчного пузыря, способствует развитию внепеченочного холестаза, дуоденобилиарного и дуоденобилиарнопанкреатического рефлюкса, проникновению в желчный пузырь и поджелудочную железу бактериальной флоры и панкреатических протеаз. Для билиарно-обусловленной дуоденальной гипертензии может быть характерен *синдром дуоденальной мигрени*, который проявляется пульсирующей головной болью, обильной рвотой с зеленоватым содержимым, приносящей облегчение, тошнотой со срыгиванием, холагенной диареей. Перед приступом дуоденальной мигрени в течение 1–4 дней нарастают диспептические явления. Сама клиника дуоденальной мигрени может продолжаться до 3 суток, но чаще сутки. К головной боли и рвоте могут присоединиться вазомоторные расстройства, цианоз, назальные, офтальмологические и психоневрологические симптомы [10, 20, 21].

Билиарная патология является частой причиной различных *психосоматических нарушений*. Если в среднем при различных соматических заболеваниях они развиваются в 22–33% случаев, то при билиарной патологии – в 86% случаев [25]. Не случайно от слова «chole» происходит слово «холик», а от слова «желчь» – термин «желчный характер». Такие больные нередко раздражительны, придирчивы, злы, конфликтны, неуживчивы, мнительны, у них отмечаются ипохондрия, депрессия, психотические реакции, фобии, астенические явления [10, 20, 21]. Депрессия у пациентов с патологией билиарного тракта может быть первичной, с клинической манифестацией в виде упорной абдоминальной боли и вторичной, соматогенно обусловленной. В любом случае абдоминальная боль при билиарной патологии и депрессия усугубляют друг друга. Подобные пациенты склонны требовать от врача ненужных диагностических процедур, назначения определенного лечения, которое выполняют с нежеланием или вообще не выполняют, но при этом недовольны и врачом, и результатами лечения.

Невротические нарушения могут быть единственным проявлением билиарной патологии, поэтому считаются ее так называемой нейроцеребральной маской. Они проявляются головокружением, тошнотой, рвотой, слюнотечением, дрожью в теле, шаткостью походки, отраженными болями в седалищном нерве с правой стороны. При частых рецидивах хронического холецистита формируется *синдром вегетативной дисфункции* или дистонии [26]. У большинства больных превалирует тонус парасимпатической нервной системы, наблюдаются признаки ваготонии. С вегетативной дисфункцией могут быть связаны наблюдаемые при билиарной патологии головокружения, головные боли по типу мигрени (особенно у молодых женщин), быстрая утомляемость, ощущение нехватки воздуха, похолодания конечностей, нарушение сна, потливость, другие вазомоторные расстройства [24]. Рецидивирующие головные боли, преимущественно правосторонней локализацией, описываются при билиарной патологии еще и как «печеночная мигрень». У таких больных за 2–3 дня до приступа повышается содержание билирубина в крови, появляются различные симптомы диспепсии. Нарастающая по интенсивности головная боль обычно заканчивается обильной рвотой с желчью.

Еще одним проявлением вегетативной дисфункции является *правосторонний (ирритативный) вегетативный синдром*, представляющий собой комплекс болевых ощущений в сосудисто-нервных точках из-за дистрофических и дегенеративных изменений рефлекторного генеза в подлежащих тканях, в межпозвоночных дисках из-за длительной ирритации вегетативной нервной системы [10]. Проявлением ваготонии при заболеваниях желчевыводящих путей является *ларингеальный синдром*. Он характеризуется появлением острых болей в области гортани и симптомами ларингоспазма после обильного приема пищи со значительным количеством жирных и жареных блюд. Приступ обычно появляется вечером или ночью и может продолжаться до 6 часов.

С билиарной патологией у молодых женщин часто ассоциирован *синдром предменструального напряжения*. Этот синдром заключается в том, что у 80% женщин усиливаются боли и диспепсии во второй фазе менструального цикла. С окончанием менструации состояние спонтанно улучшается. Патогенез синдрома объясняют нейровегетативными и метаболическими нарушениями в лютеиновой фазе менструального цикла, а также аномалией метаболизма эссенциальных жирных кислот [10, 20, 21]. Клинические проявления билиарной

патологии во многом зависят от характера сопутствующей дискинезии. Так, гипокинетическая дискинезия сочетается с мигренью и истерией, дискинезия гипертонического типа — с неврастенией и гинекологическими болезнями.

В качестве редких проявлений билиарной патологии, в частности, ЖКБ описаны невралгия правого тройничного нерва, а также так называемые ревматоидные боли в правом плечевом или правом коленном суставе, полностью исчезающие после удаления наполненного камнями желчного пузыря, «ревматическая маска» и др. «Ревматическая маска» хронического холецистита проявляется субфебрилитетом, неприятными ощущениями в области сердца, лабильностью пульса, артралгиями, миалгиями, метаболическими нарушениями в миокарде и преходящей атрио-вентрикулярной блокадой I степени. «Тиреотоксическая маска» билиарной патологии проявляется повышенной раздражительностью, субфебрилитетом, тремором рук, тахикардией, нарушениями сердечного ритма, сна, быстрой утомляемостью, потливостью. Близка по клинической симптоматике описанная в литературе «*туберкулезная маска*» билиарной патологии. При первой встрече с пациентом до получения данных дополнительного обследования вполне возможно подумать о туберкулезе при таком сочетании жалоб, как субфебрилитет, общая слабость, потливость, быстрая утомляемость, одышка [24].

Часто рецидивирующие и плохо поддающиеся лечению *аллергические заболевания*: хроническая рецидивирующая крапивница, отек Квинке, поллиноз, лекарственные и пищевые интолерантности, бронхоспастический синдром и артралгии, — нередко патогенетически обусловлены воспалительным процессом в желчном пузыре. Аллергический синдром обычно связывают с лямблиозом, хотя во многих случаях лямблий не выявляют. В патогенезе холецистита могут принимать участие пищевые и микробные аллергены, иммунный дисбаланс [10, 20].

Солярный синдром развивается в 60% случаев билиарной патологии. Для этого синдрома характерна интенсивная продолжительная, плохо купируемая боль в области пупка или чуть выше с иррадиацией в спину. Для выявления соляралгии пальпацию живота проводят осторожно кончиками двух пальцев правой руки на глубоком вдохе. При этом больной стоит слегка нагнувшись. При движении пальцев вглубь и вверх можно выявить болевые точки по средней линии живота между пупком и мечевидным отростком. Для солярного синдрома особенно характерен *симптом Пекарского* (интенсивная и

резкая боль при надавливании на мечевидный отросток) [10, 21].

Тяжелые рецидивы ЖКБ могут сопровождаться признаками частичного ателектаза нижней доли правого легкого из-за ограничения подвижности диафрагмы (ателектатический вариант ЖКБ). Подобные изменения, проявляющиеся в виде притупления перкуторного звука и ослабления везикулярного дыхания, были описаны еще С.П.Боткиным: «Необходимым считаю остановиться на одном явлении, нередко встречающемся при желчной колике, именно на уменьшении вдоха на правой стороне. Это уменьшение вдоха может доходить в некоторых случаях до таких значительных размеров, что в нижних частях грудной клетки легочная ткань почти не расширяется, давая этим условия для происхождения ателектатического состояния, что может дать вам и притупление тона при перкуссии нижних частей грудной клетки, особенно сзади, и, наконец, крепитирующие и субкрепитирующие шумы при выслушивании. Эти явления в одном случае, где я был призван на консультацию, были выражены так резко, что характерная желчная колика, окончившаяся выведением камня и сопровождавшаяся сильной лихорадкой, была принята врачами за крупозную пневмонию».

У некоторых наших больных эпизоды билиарных дисфункций проявлялись лишь подъемом температуры до 39 °С и сопровождались ознобом. Какие-либо другие симптомы при этом отсутствовали. Лихорадочная реакция во всех случаях продолжалась не более одних суток, после чего у больных отмечался одно- или двукратный ахоличный жидкий стул, реже – темная моча. Подобное состояние провоцировалось диетическими погрешностями, чаще – обильным приемом пищи. При последующем наблюдении у больных появлялись умеренно выраженные болевые ощущения в правом подреберье и диспепсические симптомы, требующие диетических ограничений и в ряде случаев – проведения медикаментозной терапии. В работах С.П.Боткина была отмечена возможность лихорадки при прохождении желчных камней, причем без болезненных ощущений в животе: «...Я мог бы указать вам случаи, где при прохождении желчных камней каждый раз являются типические приступы лихорадки с желтухой или, чаще, без нее, а через несколько дней в испражнениях открываются желчные конкременты, которые и объясняют всю лихорадку, так что нет никакого сомнения, что прохождение камней через желчные протоки может в целом ряде случаев проявляться приступами лихорадки без всяких болезненных ощущений в животе

или, по крайней мере, с такими незначительными, что больной только на ваш вопрос отвечает, что и живот у него побаливает. И нет никакого сомнения, что эта лихорадка невоспалительная и зависит не от ущемления, когда в окружности развиваются воспалительные процессы, а от раздражения нервной системы, подобно лихорадке, бывающей, например, вслед за катетеризацией. Вот вам второй вид болезненных симптомов (кроме желчной колики), которым может выражаться *cholelithiasis*, протекая обыкновенно без всяких болевых явлений, а только с лихорадкой, происхождение которой может быть узвано, если вы знаете эту возможность, если найдете увеличение и болезненность печени, усиленное противодействие правой прямой мышцы, наконец, желтуху, которая, однако, в этих случаях в силу лихорадки обыкновенно бывает выражена очень мало, и где потому громадное значение имеет исследование закрытых частей склер; далее, расспрашивая больных возможно подробнее, находите иногда расстройство пищеварения, тошноты, запоры и т.д. ...».

Иктеричная «маска» при билиарной патологии (хроническом калькулезном и бескаменном холецистите, билиарных дисфункциях, холангите), проявляющаяся субиктеричностью склер и мягкого неба, обусловлена эпизодами кратковременного нарушения оттока желчи или вторичным (реактивным, холестатическим) гепатитом. В качестве клинического примера иктеричной маски билиарной патологии приводим наблюдение за больной К, 1960 г.р., которая четыре года назад перенесла травму шейного отдела позвоночника и в течение года была прикована к постели. В дальнейшем проходила длительное стационарное и амбулаторное лечение по восстановлению утраченных функций организма. Последние шесть месяцев начала самостоятельно передвигаться. 12 декабря 2011 г. родственники обратили внимание на желтушность склер пациентки. 17 декабря она обратилась за медицинской помощью в связи с пожелтением кожи, потемнением мочи и посветлением кала. Боли и каких-либо иных жалоб не отмечалось. Из анамнеза: в детстве перенесла гепатит А. Обследована на вирусные гепатиты В и С (ИФА, ПЦР) – отр., проконсультирована инфекционистом. Данных за острый вирусный гепатит не выявлено. Госпитализирована в связи с механической желтухой. Результаты обследования в динамике демонстрировали прогрессивное повышение общего/прямого билирубина, ЩФ, ГГТП. На пятый день госпитализации начали повышаться трансаминазы, которые к седьмому дню достигли: АЛТ 336 ммоль/л, АСТ 297 ммоль/л. УЗИ в динамике: умеренная гепатомегалия,

ткань печени диффузно уплотнена, размеры желчного пузыря уменьшены, стенки уплотнены, утолщены до 7 мм, неоднородные с плотными включениями, просвет заполнен гомогенным содержимым; холедох и внутривнутрипеченочные желчные протоки не расширены, конкрементов нет. По КТ – аналогичная картина. ЭГДС – гастродуоденит, БДС – без патологии, желчь в 12-перстную кишку не поступает. С диагностической целью выполнена лапароскопия с холецистэктомией. Проведена интраоперационная холангиография, выявившая камень в холедохе 4 мм в диаметре. Камень удалось извлечь, холедох дренирован. Послеоперационный период протекал без особенностей. В настоящее время все нарушенные показатели функции печени нормализовались, состояние пациентки удовлетворительное. Диагноз: холедохолитиаз. Вторичный холестатический гепатит.

При развитии желчной колики иктеричность может усиливаться в зависимости от места расположения камня и степени нарушения оттока желчи. Наоборот, присоединение лихорадочной реакции уменьшает выраженность желтухи. В типичных случаях механическая желтуха сопровождается посветлением кала (вплоть до ахолического стула при полной блокаде желчных путей) и потемнением мочи («цвет пива»). Выраженность желтушного окрашивания склер не пропорциональна степени нарушения оттока желчи. После устранения препятствия желтуха обычно быстро уменьшается. Если же симптомы холестаза (желтуха, зуд, увеличение общего и прямого билирубина, ЩФ, холестерина и т.д.) у больного с билиарной патологией удерживаются длительное время, то следует подозревать развитие холестатического гепатита или вторичного билиарного цирроза печени.

У пациентов, длительно страдающих ЖКБ, особенно пожилого и старческого возраста, может встречаться так называемый *протрузионный вариант (осложнение) заболевания*. Неоднократно описаны случаи острого перитонита вследствие прободения стенки желчного пузыря и поступления камня в брюшную полость, прободения в желудок и кишечник, особенно при развитии межорганных спаек на фоне перипроцесса. Протрузия камня из желчного пузыря существенно изменяет клиническую картину заболевания, создавая порой обманчивое впечатление о его излечении.

Рассматривая многочисленные «маски» клинических проявлений патологии билиарного тракта, нельзя не остановиться на другой проблеме, нечасто обсуждаемой в периодических медицинских изданиях. Речь идет о нетипичной манифестации некоторых заболеваний печени (чаще вирусных гепа-

титов) клиникой билиарной патологии, в том числе протекающей с симптомами холестаза. В данной связи приводим клиническое наблюдение за больной Б., 52 лет, которая поступила в феврале 2012 г. в хирургическое отделение БСМП Саранска с типичной клиникой острого холецистита. УЗИ: уплотнение, утолщение до 1,2 см, отек, «слоистость» стенок желчного пузыря, просвет желчного пузыря не дифференцируется. В анализе крови – умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ до 28 мм/час. На фоне проводимой консервативной терапии (антибиотики, спазмолитики, дезинтоксикация) состояние пациентки улучшилось, однако спустя неделю отмечен рост активности сывороточных трансаминаз до 4, а затем до 6 N, возрос уровень ЩФ и ГГТП до 2N. По результатам УЗИ отрицательной динамики не наблюдалось, не выявлено признаков внутривнутрипеченочного или внепеченочного холестаза, холангита. Наоборот, толщина и отечность стенок желчного пузыря уменьшились. Был диагностирован вторичный холестатический гепатит как осложнение перенесенного острого холецистита и рекомендовано проведение дообследования, в т.ч. на ИФА- и ПЦР-маркеры гепатотропных вирусов (вирусов гепатита В, С, Эпштейна-Барр, простого герпеса, цитомегаловируса), на простейшие и гельминты. В результате был диагностирован острый вирусный гепатит В, преджелтушная стадия (подтвержден обнаружением HBV DNA методом ПЦР), пациентка переведена для дальнейшего лечения в инфекционную больницу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на новейшие достижения и внедрение современных методов диагностики в лечебно-диагностический процесс, клиническая диагностика и дифференциальная диагностика билиарной патологии не становятся более легкими, особенно в условиях чрезвычайно распространенной коморбидности. Современный врач в своей работе все чаще сталкивается с проблемой нетипичности заболеваний и связанной с этим необходимостью построения многокомпонентных схем диагностики и дифференциальной диагностики. В условиях полиморбидности, атипичности, наличия различных клинических «масок» билиарной патологии значимость углубленного расспроса и объективных методов исследования не уменьшается, а, наоборот, возрастает. Для оценки полученных данных обследования больного важны следующие факторы: выявление, детализация и анализ каждого найденного симптома, установление хронологии появления всех симптомов и их связи, сопоставление каждого симптома с другими данными, понимание, что не

все симптомы, характерные для конкретного заболевания, могут быть обнаружены, оценка степени диагностической значимости каждого симптома, разграничение главных симптомов от второстепенных, выявление наиболее значимых для диагноза симптомов, выявление симптомов, противоречащих диагностической гипотезе, построение дифференциально-диагностического ряда заболеваний, протекающих с похожей симптоматикой и проведение дифференциального диагноза [23].

М.П.Кончаловский [цит. 27] писал, что «нельзя удовлетворяться только выяснением и определением внешних проявлений болезни; необходимо понять патогенетические отношения или те механизмы, которые вызывают данный симптомокомплекс. Понимание физиологических взаимосвязей помогает выяснению патогенеза, что способствует более рациональной и эффективной терапии. Изучая различные патологические комбинации, мы скоро увидим, что при разборе индивидуального клинического случая мы поднимаемся до охвата всего организма как целого, и тогда генез всего патологического процесса станет яснее...».

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремина Е.Ю. Системные проявления болезней органов пищеварения. Lambert Academic Publishing. Германия, 2011: 253.
2. Еремина Е.Ю. Билиарная патология. Саранск, 2010: 70.
3. Боткин С.П. О желчной колике: Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. М.: Медгиз, 1950; 2 (Клин. лекции): 467–505.
4. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. Пермская медицинская академия, 2002: 252.
5. Еремина Е.Ю., Щипалкина Е.В. Некоторые аспекты влияния заболеваний органов пищеварения на течение ишемической болезни сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; 1: 122–7.
6. Руководство по внутренним болезням. Т. 5. Болезни печени и желчных путей. Под ред. Е.М.Тареева. М.: Медицина, 1965: 566–7.
7. Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы. Под ред. Ф.И.Комарова, А.Л.Гребенева и А.И.Хазанова. М.: Медицина, 1995; 2: 528.
8. Вейн А.М. Идеи нервизма в гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 3: 76–9.
9. Ветшев П.С., Сулимов В.А., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром в клинической практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 6: 15–9.
10. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР, 2001: 264.
11. Еремина Е.Ю., Кондратенко Ю.Н. Билиарная патология: возможности профилактики. Медицинский альманах. 2011; 2: 130–2.
12. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006: 416.
13. Зверева С.И., Еремина Е.Ю. Распространенность и особенности кардиальных проявлений ГЭРБ. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки. 2011; 1(17): 80–90.
14. Зверева С.И., Еремина Е.Ю., Рябова Е.А. Распространенность и особенности сочетанного течения ГЭРБ и ИБС. Медицинский альманах. 2011; 2: 103–6.
15. Зверева С.И., Еремина Е.Ю., Тимофеева Н.М. Состояние кишечного пищеварения у больных хроническим холециститом. Российский гастроэнтерологический журнал. 1999; 41(1): 47–52.
16. Лазебник Л.Б., Еремина Е.Ю., Машарова А.А. Диагностика и лечение патологии пищевода, желудка и желчевыводящих путей, связанной с нарушением моторной функции. Саранск, 2009: 270.
17. Петухов В.А., Туркин П.Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчекаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2002; 4: 1452–6.
18. Губергриц А.Я. Болезни желчных путей. М.: Медгиз, 1963: 352.
19. Найхус Л.М., Вителло Д.М., Конден Р.Э. Боль в животе: Пер. с англ. Под ред. И.С.Осипова, Ю.М.Панцырева. М.: Бином, 2000: 320.
20. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004: 200.
21. Каннер Р.М. Секреты лечения боли: Пер. с англ. М., 2000: 400.
22. Fromm H. Gallstone dissolution therapy with ursodiol. Patient selection. Digestive diseases and sciences 1989; 34(12 Suppl): 36S–38S.
23. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. СПб., 2002: 397.
24. Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2005; 1: 16–23.
25. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР, 2009: 416.
26. Еремина Е.Ю., Щипалкина Е.В. Вегетативный статус больных, страдающих заболеваниями органов пищеварения. Материалы 8 Съезда НОГР 2007. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; 1: 472–3.
27. Эльштейн Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. Причины, тенденции, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 1998: 224.

УНИВЕРСАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: МЕЧТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАРАДОКСА, СВЯЗАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ

Статья посвящена подходам к преодолению «парадокса, связанного с ожирением» при лечении больных с артериальной гипертензией, включая женщин. Приводятся данные, которые могут стать основанием для уточнения тактики лечения широкого круга больных с артериальной гипертензией. Рассматриваются также подходы к выбору оптимальной «универсальной» комбинированной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, парадокс, связанный с ожирением.

The article is devoted to the approaches to overcome the «paradox, which is associated with obesity» in the treatment of patients with hypertension, including women. The article presents the results, which can be the basis for further treatment strategy of large number of patients with arterial hypertension. We also consider approaches to the selection of the optimal «universal» combined antihypertensive therapy.

Key words: antihypertensive therapy paradox associated with obesity.

**С.Р.Гиляревский,
В.А.Орлов,
И.М.Кузьмина,
М.В.Голшмид**
Кафедра клинической
фармакологии и
терапии РМАПО,
Отделение неотложной
кардиологии НИИ
скорой помощи
им. Н.В. Склифосов-
ского



ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Гиляревский
Сергей Руджерович,**
д.м.н., профессор
кафедры клинической
фармакологии
Российской
медицинской академии
постдипломного
образования
Адрес: 123242, Москва,
ул. Баррикадная, 2
e-mail: sgilarevsky@
rambler.ru

Результаты лечения больных с артериальной гипертензией (АГ), в т.ч. женщин, остаются неудовлетворительными [1, 2]. Известно, что ожирение становится фактором, препятствующим снижению артериального давления (АД) [3, 4], и у женщин АГ часто протекает в рамках метаболического синдрома [4–6], обязательным компонентом которого считается абдоминальное ожирение.

Несмотря на то, что эмпирический подбор антигипертензивной терапии остается наиболее распространенным подходом к лечению широкого круга больных с АГ [7], поиск оптимального сочетания антигипертензивных препаратов по результатам РКИ не прекращается.

Сочетание амлодипина и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента: этап на пути к «универсальной комбинированной антигипертензивной терапии»

Результаты исследований ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [8] свидетельствовали о том, что использование тактики гипотензивной терапии, основанной на применении амлодипина (примерно у 50% больных в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента – АПФ), по сравнению с тактикой, основанной на применении ателолола (примерно у 55% больных в сочетании с тиазидным диуретиком), приводит к уменьшению частоты развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и новых случаев сахарного диабета. В ходе выполнения РКИ ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [9] было установлено, что сочетанное применение беназеприла и амлодипина более эффективно, чем сочетанный прием беназеприла и гидрохлоротиазида для снижения частоты развития осложнений ССЗ у больных АГ, имеющих высокий риск развития таких осложнений. Таким образом, результаты этих крупных рандомизированных клинических исследований позволили предположить, что сочетание амлодипина и инги-

битора АПФ превышает по эффективности сочетанное применение β -блокатора и тиазидного диуретика, а также сочетанный прием ингибитора АПФ и тиазидного диуретика.

Влияние «парадокса, связанного с ожирением», на выбор оптимальной антигипертензивной терапии

Следует, однако, отметить, что АГ развивается у лиц с разной массой тела (МТ), включая худых, т.е. с пониженной МТ, и больных с ожирением. В целом антигипертензивную терапию выбирают без учета МТ. В клинических рекомендациях по лечению АГ при выборе антигипертензивной терапии не учитывается МТ больного, а также наличие или отсутствие ожирения [7]. В то же время представляется важным распознавание различий между больными с разной МТ по клиническим характеристикам и прогностическим факторам, которые могут влиять на выбор терапии. Следует учитывать, что патофизиологические звенья развития АГ при избыточной МТ (индекс МТ (ИМТ) более 25 кг/м², но менее 30 кг/м²) могут существенно отличаться от таковых при нормальной МТ (ИМТ менее 25 кг/м²).

Следует отметить, что в дополнение к поражению органов-мишеней, которое вызывает АГ, ожирение существенно влияет на гемодинамику, нейроэндокринные взаимодействия, а также на метаболизм [10]. Поскольку при избытке жировой ткани для удовлетворения метаболических потребностей требуется более высокий минутный объем сердца при любом уровне АД, сосудистое сопротивление у больных с ожирением может быть ниже, чем у лиц с пониженной МТ [11]. Известно, что сосудистое сопротивление относится к основным характеристикам сосудистого заболевания [12]. Поскольку при ожирении сосудистое сопротивление ниже, чем в норме, ожирение парадоксально может оказывать защитное влияние на органы-мишени. Действительно, так называемый парадокс, связанный с ожирением, т.е. более высокая частота развития осложнений ССЗ у больных с нормальной МТ по сравнению с больными, у которых имеется ожирение, отмечался в ходе выполнения обсервационных исследований [13].

Следует, однако, отметить, что увеличение минутного объема сердца и внутрисосудистого объема, развивающиеся при ожирении, приводят к увеличению давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) и его объема, а это обуславливает дилатацию полостей сердца и гипертрофию ЛЖ.

При сочетании АГ и ожирения сердце испытывает отрицательное влияние как повышенной преднагрузки, обусловленной ожирением, так и повышенной посленагрузки, связанной с АГ [14]. Более того, при ожирении увеличивается содержание жировой ткани в миокарде, что может отрицательно влиять на структуру сердца, а также стимулировать патологические функциональные изменения [15, 16, 17]. В результате у больных с ожирением часто имеются дисфункция ЛЖ и клинически явная сердечная недостаточность (СН). Данные, полученные в ходе Фрамингемского исследования, свидетельствуют об увеличении в 2 раза риска развития СН у больных с ожирением [16]; а по данным систематического обзора 89 исследований [18], частота развития СН увеличивается более чем на 70% у больных с ИМТ более 30 кг/м².

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствовали о более высокой частоте развития осложнений ССЗ у больных АГ с нормальной МТ по сравнению с больными АГ с ожирением [19–21]. Следовательно, можно предполагать более благоприятное течение АГ при ожирении, что, предположительно, обусловлено действием определенных факторов [22]. В то же время вполне вероятно, что АГ у больных с нормальной МТ может сопровождаться высокой частотой развития осложнений ССЗ за счет более выраженной активации нервных и эндокринных систем, особенно симпатического отдела вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы при воздействии стандартных стимулов [23].

Результаты проспективных клинических испытаний антигипертензивной терапии свидетельствовали о том, что у больных с нормальной МТ отмечается более высокая частота развития осложнений ССЗ. В ходе выполнения крупного РКИ INVEST (INternational VErapamil SR/trandolapril Study), включавшего больных АГ, у которых в анамнезе была ишемическая болезнь сердца, частота развития тяжелых осложнений ССЗ в случае избыточной МТ и ожирения была ниже, чем у лиц с нормальной МТ [22]. Однако, поскольку в этом исследовании у всех больных применялось активное лечение, исследователи не могли точно установить, отражал ли отмеченный парадокс, связанный с ожирением, собственно характеристики больных, отнесенных к разным весовым категориям, или такой феномен был обусловлен действием исследуемых препаратов. Следует также отметить, что хотя по-

вышенный риск смерти от осложнений ССЗ отмечался у больных с нормальной МТ (ИМТ менее 20 кг/м²), включенных в исследование LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension), в этом же исследовании повышенный риск развития такого неблагоприятного исхода был отмечен и у больных с очень выраженным ожирением (ИМТ более 35 кг/м²) [24].

Антигипертензивная терапия может быть важным фактором при оценке влияния МТ на риск развития осложнений ССЗ. Результаты анализа данных об участниках исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) свидетельствовали о том, что прием диуретика хлорталидона по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению частоты развития тяжелых осложнений ССЗ. Однако в группе активной терапии у больных с нормальной МТ по сравнению с больными с избыточной МТ отмечался статистически значимо более высокий риск развития таких неблагоприятных исходов, как смерть и инсульт [25]. Такая связь между МТ и риском развития осложнений ССЗ не выявлялась в группе плацебо, и это позволяет предположить, что применяемая терапия сама по себе, несмотря на в целом положительный результат ее использования, могла влиять на увеличение риска развития осложнений у больных с нормальной МТ [25].

Данные, полученные в ходе выполнения РКИ ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), предоставляют дополнительную возможность оценить влияние МТ и применение разных режимов антигипертензивной терапии у больных АГ с высоким риском развития осложнений ССЗ. Следует отметить, что увеличение частоты развития осложнений ССЗ у больных АГ с нормальной МТ, которое отмечалось в ходе ранее выполненных исследований, во всех случаях касалось групп больных, у которых во всех или большинстве случаев диуретики применялись в качестве основной или дополнительной терапии [22, 24, 25]. Однако, в отличие от этих РКИ, в ходе выполнения исследования ACCOMPLISH оценивали риск развития осложнений ССЗ на фоне антигипертензивной терапии, которая либо была, либо не была основана на приеме диуретика [9]. В исследовании ACCOMPLISH предполагалось выполнение запланированного анализа данных для оценки влияния исследуемых препаратов на риск развития осложнений ССЗ в зависимости от ИМТ.

Таким образом, новые данные о возможной роли парадокса, связанного с ожирением, были получены в ходе выполнения представленного запланированного анализа данных об участниках исследования ACCOMPLISH с различной МТ [26]. Коротко остановимся на результатах такого запланированного анализа.

В целом, в исследование ACCOMPLISH были включены 11 482 больных, у которых оценивали ИМТ. Из них в группу приема комбинированного препарата бенazeприла в сочетании с гидрохлоротиазидом – ГХТЗ (группа Б-ГХТЗ) и группу приема комбинированного препарата бенazeприла в сочетании с амлодипином (группа Б-А) были включены 5745 и 5737 больных соответственно. Средний возраст больных в группах достигал 68,3 ± 6,9 и 68,4 ± 6,9 года соответственно. Средняя продолжительность наблюдения за больными, включенными в исследование ACCOMPLISH, достигала 35,7 мес. При такой средней продолжительности наблюдения исследование было прекращено досрочно в связи с выявленным различием по частоте развития неблагоприятных клинических исходов между группами, которое соответствовало заранее принятым критерием прекращения исследования. В группе Б-ГХТЗ через 6 мес (к моменту завершения подбора доз исследуемых антигипертензивных препаратов) средняя доза бенazeприла и ГХТЗ достигала 36,1 и 19,3 мг соответственно, и в ходе выполнения исследования 29% больных этой группы принимали хотя бы один дополнительный антигипертензивный препарат. В группе Б-А средняя доза бенazeприла и амлодипина достигала 36,3 и 7,7 мг соответственно, и в ходе выполнения исследования 29% больных принимали дополнительные антигипертензивные препараты.

Исходный уровень АД отражал высокую частоту применения антигипертензивных препаратов в момент включения в исследование, которая достигала 97%. Через 6 мес после начала исследования, когда был завершен подбор доз исследуемых препаратов, у каждого больного были получены данные об уровне АД. В целом, такие уровни АД не различались между группами, за исключением небольших, но статистически значимых различий по уровню достигнутого диастолического АД ($p < 0,0001$ для различий между группами у больных с нормальной и избыточной МТ; $p = 0,0251$ для больных с ожирением). Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития осложнений ССЗ и смертности от осложне-

ний ССЗ, в целом развились у 7, 6 и 5% больных с нормальной МТ, избыточной МТ и ожирением соответственно. Различие по частоте развития таких неблагоприятных исходов не достигало уровня статистической значимости при сравнении больных с избыточной МТ и нормальной МТ (отношение риска 1,09 при 95% ДИ от 0,92 до 1,30). Однако были выявлены статистически значимые различия по основному показателю между больными с ожирением и больными с нормальной МТ (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,59 до 0,92; $p = 0,0066$) и между больными, относящимися к трем категориям МТ (в целом для сравнения между всеми категориями $p = 0,0250$). Следует отметить, что такие результаты в основном были получены для группы Б-ГХТЗ.

Результаты анализа данных о больных, включенных в группы Б-ГХТЗ, свидетельствовали о том, что частота развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной и дополнительный показатели, у больных с ожирением была меньше, чем у лиц с избыточной МТ, хотя различие и не достигало уровня статистической значимости. В то же время основной показатель и смертность от осложнений ССЗ у больных с избыточной МТ были статистически значимо ниже, чем у больных с нормальной МТ. Результаты сравнения данных о больных с ожирением и больных с нормальной МТ свидетельствовали о статистически значимо меньшей частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель, а также таких исходов, как смерть от осложнений ССЗ и развитие любого инсульта у больных с ожирением. В группе Б-ГХТЗ отмечено статистически значимое различие по основному показателю между больными, относящимися к трем различным категориям МТ (в целом $p = 0,0034$).

Результаты сравнения частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в группу Б-А, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по основному комбинированному показателю в целом, а также по отдельным компонентам дополнительного показателя между больными с ожирением и избыточной МТ, больными с избыточной МТ и нормальной МТ, а также больными с ожирением и нормальной МТ. Такие результаты подтверждались и данными об отсутствии статистически значимых различий по основному показателю между больными 3 категорий МТ (в целом $p = 0,9721$).

Результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по

основному и дополнительным показателям между тактикой лечения, основанной на приеме Б-ГХТЗ и Б-А, у больных с ожирением. Однако у больных с избыточной МТ основной показатель был статистически значимо меньше при использовании Б-А по сравнению с Б-ГХТЗ (отношение риска 0,76 при 0,59 до 0,94; $p = 0,0369$). Наиболее выраженные различия между эффектами приема исследуемых препаратов отмечались у больных с нормальной МТ. Причем частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель в целом, а также частота развития ИМ была меньше в группе Б-А по сравнению с группой Б-ГХТЗ.

Таким образом, авторы анализа пришли к выводу о том, что механизм развития АГ у лиц с нормальной МТ и ожирением может различаться. У лиц с нормальной МТ терапия, основанная на приеме тиазидного диуретика, менее эффективна, чем у больных с ожирением, но терапия, основанная на приеме амлодипина, одинаково эффективна при любой МТ, поэтому представляется предпочтительной для профилактики осложнений ССЗ у лиц с АГ без ожирения.

Результаты такого анализа свидетельствовали о существенно более выраженном парадоксальном эффекте, связанном с ожирением, у больных, которые применяли терапию, включающую ГХТЗ, по сравнению с больными, которые принимали амлодипин. В то же время терапия, основанная на приеме амлодипина, была одинаково эффективна у больных с разной МТ и была более эффективна по сравнению с терапией, включавшей ГХТЗ, у больных с нормальной и избыточной МТ. Причем у больных с ожирением эффективность терапии, включавшей амлодипин, была сходной с эффективностью терапии, включавшей ГХТЗ. В связи с этим возникает вопрос о том, можно ли считать терапию, основанную на приеме диуретика, оптимальной для больных с ожирением?

Отвечая на такой вопрос, следует отметить, что, по данным анализа в подгруппах участников исследования ACCOMPLISH, преимущества применения амлодипина по сравнению с ГХТЗ оставались статистически значимыми даже после исключения из анализа данных о больных с нормальной МТ. Более того, по расчетам, выполненным F. Messerli и S. Bangalore [11], статистическая мощность анализа в подгруппе больных с ожирением составляла лишь 35% для выявления различий между группами в 15%, а установленный эффект (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,71

до 1,12) все равно свидетельствовал о более высокой эффективности амлодипина по сравнению с ГХТЗ, хотя различия и не достигали уровня статистической значимости. Стратификация больных в зависимости от МТ предрасполагала к включению в подгруппу с наибольшим ИМТ больных, имеющих наибольший риск развития СН. Поскольку диуретики и ингибиторы АПФ относятся к базовой терапии СН, а обоснованность применения антагонистов кальция при СН остается сомнительной, то более высокая эффективность приема ГХТЗ у больных с ожирением по сравнению с больными с нормальной МТ представляется вполне закономерной. Эффективность применения диуретика для профилактики СН была установлена в ходе выполнения исследования HYPET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [27]. Его результаты свидетельствовали о том, что применение индапамида (у большинства больных в сочетании с периндоприлом) приводит к снижению риска развития СН на 64%, выраженность которого была намного больше выраженности снижения риска развития любого другого осложнения, отмеченного в данном исследовании. Точно так же, по данным исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [28], прием хлорталидона был более эффективен для снижения риска развития СН по сравнению с приемом амлодипина, несмотря на сходное снижение АД. Поскольку показаниями к приему диуретиков становится не только неосложненная АГ, но и профилактика СН у больных АГ, можно предположить, что применение диуретиков будет иметь преимущества перед использованием антагонистов кальция. Таким образом, по мнению F.H. Messerli и S. Bangalore [11], тот факт, что у больных с ожирением эффективность приема ГХТЗ по сравнению с применением амлодипина, вероятно, обусловлена не ожирением как таковым, а тем, что больные с ожирением предрасположены к развитию СН, и, следовательно, у них имеется более выраженная ответная реакция на прием диуретиков.

В то же время особенность больных с ожирением не ограничивается только повышенным риском развития СН. У таких больных нередко имеются метаболический синдром и гиперурикемия, а риск развития СД при ожирении увеличивается в 6–12 раз [17]. Известно, что прием тиазидных диуретиков усугубляет резистентность к инсулину, а также способствует накоплению внутрибрюшного жира и повышению концентрации мочевой кислоты в крови. По сравнению с

применением других антигипертензивных препаратов (не считая β -блокаторов) прием диуретиков сопровождается увеличением риска развития СД на 35%; причем такой риск возрастает с увеличением продолжительности терапии [29]. Известно, что выраженность отрицательного влияния приема диуретиков на метаболические показатели в некоторой степени уменьшается за счет сопутствующего применения ингибиторов АПФ, тем не менее, такое влияние все равно сохраняется [30], так что длительный прием диуретиков не может считаться оптимальной терапией, особенно у больных с ожирением [11]. В любом случае, если все-таки применение диуретиков становится необходимым, следует отдавать предпочтение хлорталидону или индапамиду, поскольку имеются убедительные данные о влиянии их применения на частоту развития неблагоприятных клинических исходов [27, 28].

Как бы там ни было, F. Messerli и S. Bangalore [11] считают, что нельзя полностью согласиться с мнением авторов анализа о том, что применение антигипертензивной терапии, основанной на приеме диуретика, не может считаться обоснованной тактикой лечения у всех больных с ожирением. Если показанием к применению антигипертензивных средств у больных с ожирением становится только АГ, то терапия, основанная на приеме амлодипина, должна применяться независимо от размера тела. В то же время, если одним из показаний к приему таких средств становится профилактика дисфункции ЛЖ или ее лечение, то применение диуретиков считается обоснованным также независимо от размера тела.

Таким образом, диуретики могут относиться к препаратам третьего ряда для лечения АГ, за исключением больных АГ, у которых имеется высокий риск развития СН, поскольку в таких случаях прием диуретиков становится абсолютно показанным. Именно такая тактика отражена в последнем варианте принятых в Соединенном Королевстве в 2011 г. клинических рекомендаций по ведению больных АГ [31].

Использование комбинированных препаратов с постоянными дозами ингибитора АПФ и амлодипина, как наиболее приемлемая терапия у большинства больных

Очевидно, что использование комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы ингибитора АПФ и амлодипина, существенно

улучшает соблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии. В России первым таким препаратом стал препарат Экватор, содержащий 5 мг амлодипина и 10 мг лизиноприла. В отличие от некоторых других комбинированных препаратов, содержащих амлодипин и ингибитор АПФ, таблетку Экватора можно делить на 2 части, что представляется важным на этапе подбора дозы препарата, особенно в тех случаях, когда чрезмерное снижение АД представляется небезопасным, в частности у больных с ишемической болезнью сердца и больных пожилого и старческого возраста. Личный опыт использования Экватора у больных с АГ, которые имеют разные характеристики, свидетельствует о его эффективности для достижения желаемого уровня АД у большинства больных, а также о безопасности его применения и хорошей переносимости. Включение в состав этого препарата лизиноприла представляется вполне обоснованным, поскольку эффективность применения лизиноприла была подтверждена в самом крупном рандомизированном исследовании антигипертензивной терапии ALLHAT [28], в ходе которого при лечении лизиноприлом частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель смертности от ишемической болезни сердца и частоты развития несмертельного инфаркта миокарда, снижалась.

Следует отметить, что в российском исследовании DESIRE при использовании лизиноприла выраженность снижения АД проявлялась в одинаковой степени и у мужчин, и у женщин [32]. При этом среди женщин вдвое уменьшалось число пациенток с нарушением суточного профиля АД типа night-pickers, при котором значимо увеличивается частота инфарктов и инсультов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время имеющиеся доказательные данные свидетельствуют о том, что сочетание амлодипина и ингибитора АПФ можно считать наиболее универсальной комбинированной антигипертензивной терапией, применение которой приемлемо независимо от наличия или отсутствия большинства сопутствующих заболеваний, а также независимо от МТ больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и соавт. рабочей группы ВОССН. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии

в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА 2007. Проблемы женского здоровья. 2011; 6 (4): 5–11.

2. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья. 2009; 4 (1): 5–17.
3. Глезер М.Г., Авакян А.А. Резистентная артериальная гипертензия Пути решения проблемы. Проблемы женского здоровья. 2012; 7(1): 29–46.
4. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия Проблемы женского здоровья. 2008; 3(4): 23–33.
5. Скибицкий В.В., Скибицкая С.В., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при различных типах ожирения у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(1): 30–8.
6. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Результаты программы «Базовое Лечение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертензией» (БОЛЕРО). Системные Гипертензии, 2008; 2: 31–40.
7. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007; 28: 1462–536.
8. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366: 895–906.
9. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008; 359: 2417–28.
10. Messerli F.H. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. Lancet. 1982; 319: 1165–8.
11. Messerli F.H., Bangalore S. Diuretic-based regimens for obese patients? Lancet. 2012; 381: 512–3.
12. Freis E.D. Hemodynamics of hypertension. Physiol Rev. 1960; 40: 27–54.
13. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 1925–32.
14. Messerli F.H., Garavaglia G.E., Schmieder R.E., et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. Ann Intern Med. 1987; 107: 158–61.
15. McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S. Adiposity of the heart, revisited. Ann Intern Med. 2006; 144: 517–24.

16. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 305–13.
17. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. Артериальные гипертензии. 2009; 15 (3): 335–41.
18. Guh D.P., Zhang W., Bansback N., et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009; 9: 88.
19. Barrett-Connor E., Khaw K. Is hypertension more benign when associated with obesity? *Circulation.* 1985; 72: 53–60.
20. Goldbourt U., Holtzman E., Cohen-Mandelzweig L., Neufeld H.N. Enhanced risk of coronary heart disease mortality in lean hypertensive men. *Hypertension* 1987; 10: 22–8.
21. Carman W.J., Barrett-Connor E., Sowers M., Khaw K. Hypertension/risk factors: higher risk of cardiovascular mortality among lean hypertensive individuals in Tecumseh, Michigan. *Circulation.* 1994; 89: 703–11.
22. Uretsky S., Messerli F.H., Bangalore S., et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2007; 120: 863–70.
23. Weber M.A., Neutel J.M., Smith D.H.G. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 169–74.
24. De Simone G., Wachtell K., Palmieri V., et al. Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study. *Circulation.* 2005; 111: 1924–31.
25. Wassertheil-Smoller S., Fann C., Allman R.M., et al. Relation of low body mass to death and stroke in the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 494–500.
26. Weber M.A., Jamerson K., Bakris G.L., et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 381: 537–45.
27. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1887–98.
28. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting en-zyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981–97.
29. Messerli F.H., Bangalore S., Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation.* 2008; 117: 2706–15.
30. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2592–7.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical management of primary hypertension in adults. August, 2011. <http://www.nice.org.uk/niceme-dia/live/13561/56008/56008.pdf> (accessed Nov 20, 2012).
32. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimated). Гендерные различия. Проблемы женского здоровья. 2007; 2(1): 5–14

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН

Обзор посвящен особенностям патогенеза метаболического синдрома (МС) у женщин. Рассмотрены основные механизмы развития МС – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность. Приведены гендерные особенности патогенеза МС, среди которых особое внимание уделено гормональным нарушениям. Обращено внимание на роль МС в нарушении репродуктивного здоровья женщин в детородном возрасте и на потенцирование развития сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузальный период.

Ключевые слова: женщины, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, репродуктивное здоровье, лептин, синдром поликистозных яичников.

Review devoted to the characteristics of the pathogenesis of the metabolic syndrome (MS) in women. The basic mechanisms of MS - abdominal obesity and insulin resistance. Given gender-specific pathogenesis of MS, with special attention paid to hormonal disorders. Attention is paid to the role of MS in violation of reproductive health of women of childbearing age and potentiation of cardio-vascular diseases in postmenopausal period.

Key words: women, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, hypertension, reproductive health, leptin, polycystic ovarian syndrome.

А.В. Донцов

Воронежская
государственная
медицинская академия
им. Н.Н.Бурденко



**ДЛЯ
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Донцов Александр
Владимирович,**
к.м.н., ассистент
кафедры пропедевтики
внутренних болезней
Воронежской
государственной
медицинской академии
им. Н.Н.Бурденко
Адрес: 394000, Воронеж,
ул. Студенческая, 10
Тел.: (4732) 263-81-30
e-mail: Ledn89@mail.ru

Определение и эпидемиология метаболического синдрома (МС)

Общепринятое понятие «метаболический синдром» (Das metabolische syndrom) ввели в 1981 году М. Hanefeld и W. Leonhardt, подразумевая под этим состоянием совокупность ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, подагры и сахарного диабета 2-го типа [1]. В мировой литературе существует несколько определений МС с различными критериями диагностики. По определению экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2009), метаболический синдром характеризуется абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [2]. По свидетельству экспертов ВОЗ, метаболический синдром можно считать «пандемией XXI века», поскольку распространенность данного состояния среди населения развитых стран достигает 20–40%.

В нашей стране частота выявления МС в возрастной группе 30–69 лет составляет 20,6%, причем у женщин он встречается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [3]. По данным зарубежных авторов, распространенность МС у женщин репродуктивного возраста составляет от 6% до 35% [4, 5]. Это связано с использованием различных диагностических критериев МС и особенностями исследуемой популяции. Частота МС у лиц женского пола уже в подростковом возрасте встречается от 26 до 41%, а в репродуктивном периоде она достигает 54–70% [6]. У мужчин в возрасте 40–80 лет, страдающих ИБС, наличие МС определялось в 62% случаев.

МС и репродуктивное здоровье женщины

Метаболические нарушения оказывают влияние на здоровье женщины во все ее возрастные периоды [7]. Ожирение и другие компоненты МС нарушают состояние репродуктивного здоровья, а гормональный фон, в свою очередь, во многом определяет состояние обменных процессов, способствуя усугублению имеющихся метаболических нарушений [3]. С точки зрения гинеколога, МС является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия и ранних потерь беременности у женщин репродуктив-

ного возраста. В структуре причин нарушений репродуктивной функции на долю МС приходится 30–35%, а на долю рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия – до 70% [8]. Для пациенток с МС как подросткового (в 48% случаев), так и репродуктивного возраста (в 63% случаев) характерен перименопаузальный тип строения и фиброз железистой ткани молочных желез, диагностируемый при ультразвуковом исследовании.

По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла в значительной степени являются следствием ожирения. При алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие [9, 10].

В патогенез МС включаются несколько систем: гипоталамус-гипофиз-надпочечники, гипоталамус-гипофиз-яичники, аутокринная и эндокринная система висцеральной жировой ткани. Нарушение контроля гипоталамусом нейроэндокринных процессов вследствие различных причин приводит к повышению секреции и выделения адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина; также нарушается циркадный ритм выделения гонадолиберина и гонадотропинов в гипофизе [11]. Эстрон, синтезирующийся из андрогенов вне гонад, повышает чувствительность гипофиза к гонадолиберину, что приводит к формированию синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [7]. В ответ на избыточную стимуляцию АКТГ в надпочечниках повышается продукция кортизола и андрогенов. Гиперкортизолизм рассматривается в качестве одного из факторов, способствующих специфическому распределению жировой ткани с преимущественным ее отложением в области плечевого пояса, живота и вокруг органов брюшной полости [9]. Эпидемиологические исследования показывают, что у женщин с МС отмечаются более высокие показатели окружности талии (ОТ) и отношения ОТ к окружности бедер по сравнению с мужчинами [12].

Таким образом, результатом активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является формирование висцерального ожирения, а также инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии и артериальной гипертензии.

Эндокринные расстройства при МС у женщин

Среди последствий эндокринно-метаболических нарушений в репродуктивном возрасте рассматриваются ановуляторное бесплодие, а в пременопаузе – развитие СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), аденокарциномы эндомет-

рия. Ведущей причиной развития МС многие исследователи считают инсулинорезистентность (ИР) [13–15]. Половые гормоны изменяют чувствительность периферических тканей к инсулину. Повышение резистентности к инсулину в лютеиновую фазу нормального менструального цикла и во время беременности позволяет предположить наличие контринсулярной активности у эндогенного прогестерона [16]. Это объясняется тем, что прогестерон способен связываться с рецепторами глюкокортикоидов, контринсулярная активность которых хорошо известна.

В ряде исследований выявлена прямая корреляция между уровнем общего эстрадиола и тощакового инсулина у здоровых женщин, а также повышенный уровень общего эстрадиола у больных сахарным диабетом [17]. Показана позитивная взаимосвязь между биодоступным эстрадиолом, нарушенной толерантностью к глюкозе [18] и инсулинорезистентностью (ИР) у женщин в поздней постменопаузе [19, 20]. Неожиданные результаты были получены в масштабном исследовании, проведенном у 845 здоровых женщин 45–60 лет в периоде постменопаузы [21], продемонстрировавшие прямую зависимость между уровнем биодоступного эстрадиола и ИР. Исследователи высказали мнение, что эстрогены в той же, если не в большей степени, чем андрогены, ответственны за развитие ИР.

При эндокринных изменениях, в том числе возрастных, когда баланс половых стероидов у женщины смещается в сторону андрогенов, возможно перераспределение жира по андроидному типу. Абдоминальный жир более чувствителен к катехоламинам, менее чувствителен к инсулину по сравнению с глутеофemorальным жиром, из которого легче высвобождаются триглицериды [10, 15]. Висцеральное ожирение ассоциировано с повышением резистентности к инсулину [22]. Вызывая перераспределение жировой ткани, андрогены увеличивают ИР [16]. Таким образом, в патогенезе МС постоянно участвуют как ожирение, так и ИР – состояния, взаимно потенцирующие и отягощающие друг друга.

Одним из состояний, при которых постоянно присутствует ИР, является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Данные многочисленных исследований свидетельствуют о важной роли инсулина в патогенезе СПКЯ и гиперандрогении [23, 24]. Полагают, что хроническая гиперинсулинемия стимулирует биосинтез андрогенов в текастромальных клетках яичника, нарушает нормальный рост и созревание фолликулов, приводя к хронической ановуляции [25, 26]. Риск развития СД 2 ти-

па у женщин с СПКЯ и ИР в анамнезе достоверно выше, чем у здоровых женщин, ожирение выявляется у пациенток с СПКЯ в 25–42% случаев [3].

Гормональный статус женщин с ожирением и нарушениями менструального цикла характеризуется более высокими значениями отношения ЛГ/ФСГ, повышением уровня тестостерона и эстрогенов (за счет повышенного содержания E1 и E2), гиперинсулинемией, более низким уровнем прогестерона [27]. Участие половых гормонов в генезе МС у женщин на сегодняшний день изучено достаточно хорошо. Гораздо менее исследована роль лептина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который рассматривается в последнее время в качестве предиктора количества компонентов МС у женщин репродуктивного возраста [6, 28]. Низкий уровень ГСПГ ассоциируется с ИР, гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе [8, 30], с ожирением, высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [31], являясь предиктором развития СД 2-го типа. Установлено, что уровень ГСПГ связан с большинством метаболических проявлений у женщин с СПКЯ, а также наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений в составе синдрома ИР [23]. Было показано, что снижение концентрации ГСПГ, установленное у 80% пациенток подросткового возраста и 88% репродуктивного возраста, не зависело от ожирения и содержания половых гормонов, а было взаимосвязано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [6].

Роль лептина при МС у женщин

Одним из интенсивно изучаемых факторов патогенеза МС является продуцируемое адипоцитами гормонально-активное вещество — лептин [32–34]. Лептин является гормоном с молекулярной массой 16 кД, секретлируемым адипоцитами пропорционально массе жировой ткани [35]. Циркулирующий лептин участвует в регуляции энергетического гомеостаза и обмена веществ [36]. Лептин является индикатором дефицита энергии в организме и может участвовать в регуляции приема пищи. При голодании его уровень значительно снижается, а при переедании — повышается [37]. Установлено, что более высокий уровень лептина у женщин, чем у мужчин, может быть связан с иным распределением жира в организме, стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона или подавляющим действием андрогенов [38].

Гиперлептинемия у лиц женского пола с избыточной массой тела и ожирением может участво-

вать в патогенезе гормонально-метаболических нарушений [39]. В репродуктивном возрасте у женщин с МС в 82% случаев отмечается, наряду с гиперинсулинемией, также гиперлептинемия [40]. Гиперлептинемия по-разному оказывает влияние на организм женщин в зависимости от массы тела. Так, у худых женщин с СПКЯ повышенный уровень лептина может способствовать ановуляции, а при ожирении — выступает в качестве фактора риска артериальной гипертензии [6]. Высокий уровень лептина в плазме нередко сочетается с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительными и протромботическими нарушениями [41].

МС и сердечно-сосудистые заболевания

Если у женщин детородного возраста МС представляет собой угрозу для репродуктивного здоровья, то с наступлением менопаузы он создает условия для ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [40, 42]. Одним из основных проявлений менопаузального МС и, одновременно, фактором риска ССЗ, является увеличение массы тела с формированием абдоминально-висцерального ожирения, как это было убедительно продемонстрировано в исследовании The PolSenior study [43]. Примечательно, что избыток висцеральной жировой ткани определялся у 16% женщин с нормальным индексом массы тела, что связано с уменьшением в менопаузе мышечной массы.

Развитие ожирения при МС в постменопаузе объясняют изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной глюкокортикоидной стимуляцией, влиянием факторов роста, относительной гиперандрогенией и др. [7, 40]. Известно, что эндогенные эстрогены оказывают кардиопротективный эффект у женщин детородного возраста, вследствие чего они имеют более низкий, по сравнению с мужчинами соответствующего возраста, риск сердечно-сосудистых осложнений. С наступлением менопаузы защитный эффект эстрогенов утрачивается, что приводит к стиранию гендерных различий в отношении заболеваемости ИБС. Однако у женщин в постменопаузе, имеющих МС, сердечно-сосудистый риск оказывается более высоким по сравнению с мужчинами [44]. Дефицит эстрогенов, развивающийся в менопаузе, ассоциируется с дислипидемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, повышенным тромбогенным потенциалом крови и провоспалительным статусом [3].

Среди женщин, страдающих ИБС в период пре- и постменопаузы, распространенность МС в 2 раза выше, чем среди женщин без ИБС [39]. Гиперандрогения, характеризующаяся ростом концентрации в плазме крови тестостерона, дегидроэпиандростендиона и индекса свободных андрогенов, нарастает с возрастом женщин, приводит к снижению инсулиночувствительности и развитию компенсаторной гиперинсулинемии. Снижение в плазме крови уровня ГСПГ – основного фактора, определяющего баланс между андрогенами и эстрогенами, обратно коррелирует с дисфункцией эндотелия, метаболическими нарушениями, уровнем половых гормонов у женщин в постменопаузе и является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Установлена более сильная корреляционная связь МС с ИБС у женщин, чем у мужчин [45]. Абдоминальное ожирение также имело большее предсказательное значение для развития ИБС у женщин в сравнении с мужчинами. Ранее подобные данные были получены в популяции лиц среднего возраста и были подтверждены в двух мета-анализах [46, 47]. Авторы подчеркивают, что механизмы, лежащие в основе гендерных различий, остаются пока неясными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе МС у женщин лежат, в основном, гормональные нарушения. В настоящее время предметом интенсивного изучения являются процессы перекисного окисления липидов, воспаления, вопросы участия в патогенезе МС иммунной системы, свертывающей системы крови и т.д., что позволит глубже понять сущность столь сложной патологии для выработки гендер-специфических методов лечения. Таким образом, развитие метаболического синдрома у женщин определяет нарушение репродуктивного здоровья в детородном возрасте и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

- Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Deutsch Ges Wes* 1980; 36: 545–51.
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома: второй пересмотр. М., 2009: 28 с.
- Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Сургут, Академия естествознания*, 2010: 114 с.
- Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the 3rd NHANES, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 821–27.
- Dekker J.M., Girman C., Rhodes T. et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 2005; 112: 666–73.
- Чубриева С.Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб, 2009: 45 с.
- Серов В.Н., Кан Н.И. Ожирение и репродуктивное здоровье (обзор литературы). *Акушерство и гинекология.* 2004; 5: 16–20.
- Геворкян М.А., Манухина М.А. Репродуктивное здоровье у женщин. *Лечащий врач.* 2009; 11: 11–4.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2004; 1: 3–9.
- Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Проблема ожирения и здоровье женщины. *Consilium medicum.* 2008; 6: 64–8.
- Stefanska A., Sypniewska G., Ponikowska I. et al. Association of follicle-stimulating hormone and sex hormone binding globulin with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Clin Biochem.* 2012; 45(9): 703–6.
- Lafortuna C.L., Agosti F., De Col A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components among obese men and women in Italy. *Obes Facts.* 2012; 5 (1): 127–37.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский медицинский журнал.* 2001; 2: 56–61.
- Einhorn D. ACE position statement on insulin resistance syndrome. *Pract.* 2003; 9: 237–52.
- Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 9: 4206–10.
- Кузнецова И.В. Заместительная гормональная терапия. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен. *Consilium medicum.* 2005; 9: 797–803.
- Phillips G.B., Tuck C.H., Jing T.Y. et al. Association of hyperandrogenemia and hyperestrogenemia with type 2 diabetes in Hispanic postmenopausal women. *Diabetes care.* 2000; 23: 74–9.
- Goodman-Gruen D., Barret-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabetes Care.* 2000; 23(7): 912–8.
- Oh J.Y., Barret-Connor E., Wedick N.M. et al. Endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 55–60.
- Цыганкова О.В., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. и др. Характеристики метаболизма глюкозы у женщин, страдающих артериальной гипертензией: влияние возраста и уровня

- фолликулостимулирующего гормона. Проблемы женского здоровья. 2011; 6 (2): 35–40.
21. Kalish M.K., Barret-Connor E., Laughlin G.A. et al. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (4): 1646–52.
 22. Золотарева Н.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И. и др. Некоторые компоненты метаболического синдрома у женщин в разные возрастные периоды с учетом выраженности висцерального ожирения. Проблемы женского здоровья. 2011; 6 (3): 26–30.
 23. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н. В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский академический журнал.* 2005; 1: 74–81.
 24. Попова П.В., Рязанцева Е.М., Зазерская И.Е. и др. Восстановление менструальной функции в результате терапии метформинем у женщин с синдромом поликистозных яичников. Проблемы женского здоровья. 2010; 5(3): 11–7.
 25. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии: рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 316 с.
 26. Сперанская Н.В., Овсянникова Т.В., Глазкова О.И. Синдром поликистозных яичников как причина нарушений репродуктивной функции. *Гинекология.* 2000; 2: 42–6.
 27. Артымук Н.В., Крапивина Н.А., Тачкова О.А. Грелин у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Проблемы репродукции. 2005; 4: 22–7.
 28. Hakin F., Bastemir M., Alkis E. et al. SHBG levels correlate with insulin resistance in postmenopausal women. *Eur J Intern Med.* 2009; 20 (2): 162–7.
 29. Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е., Манухин И.Б. Роль лептина при синдроме поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2000; 6: 21–4.
 30. Sherif K., Kushner H., Falkner B. Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African-American women. *Metabolism.* 1998; 47: 70–4.
 31. Tchernof A., Toth M.J., Poehlman E.T. Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women: Association with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1875–81.
 32. Панков Ю.А. Роль лептина и его белковых медиаторов в нейрофизиологии. *Вестник Российской АМН.* 2005; 2: 44–8.
 33. Eriksson M.A. et al. Sex-related differences in the associations between hyperleptinemia, insulin resistance and dysfibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19: 625–32.
 34. Patel S.B. et al. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10: 131–7.
 35. Kelesidis T. et al. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010; 19: 93–100.
 36. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 13: 671–80.
 37. Mantzoros C.S. The role of leptin and hypothalamic neuropeptides in energy homeostasis: update on leptin in obesity. *Growth Horm IGF Res.* 2001; 11 (Suppl. A): 85–9.
 38. Saad M.F. et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 579–84.
 39. Сеидова Г.Б. Метаболический синдром у женщин с ишемической болезнью сердца в пре- и постменопаузе. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2006: 44 с.
 40. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. *Consilium medicum.* 2003; 9: 543–6.
 41. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А. и др. Значение лептина в формировании метаболического синдрома. Проблемы женского здоровья. 2010; 5 (1): 45–60.
 42. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. Проблемы женского здоровья. 2008; 3 (4): 23–33.
 43. Milewicz A. Menopausal obesity and metabolic syndrome – PolSenior study. *Minerva Endocrinol.* 2012; 37 (1): 93–101.
 44. Leuzzi C., Marzullo R., Modena M.G. Is menopause a risk factor for ischemic heart disease in women? *G Ital Cardiol (Rome).* 2012; 13 (6): 401–6.
 45. Rachas A., Raffaitin C., Barberger-Gateau P. et al. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. *The Three-City (3C) Study. Heart.* 2012; 98 (8): 650–5.
 46. Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 403–14.
 47. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1113–32.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Синдром поликистозных яичников является одной из самых частых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. Частота СПКЯ составляет около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75%. До 95% случаев гирсутизма у женщин связано с синдромом поликистозных яичников. Причины синдрома многообразны, но во всех случаях главным звеном патогенеза является первичное или вторичное нарушение регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе, которое приводит к усилению секреции ЛГ или к увеличению отношения ЛГ/ФСГ. В статье представлены основные звенья патогенеза и клинические проявления синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, яичники, гиперандрогения, гирсутизм.

The polycystic ovary syndrome is one of the most frequent endocrinopathies at women of reproductive age. Frequency polycystic ovary syndrome makes about 30 % among patients of gynecologists- endocrinologists, and in structure endocrine baronesses reaches 75 %. To 95 % of cases of hirsutism at women it is connected with a polycystic ovary syndrome. The syndrome reasons are diverse, but in all cases the main link of pathogenesis is primary or secondary infringement of regulation in hypothalamic-pituitary system which leads to strengthening of secretion LH or to increase in relation LH/FSH. In article the basic links of pathogenesis and clinical displays of a syndrome of polycystic ovary syndrome are presented.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, ovary, hyperandrogenism, hirsutism.

**О.В.Парамонова²,
Е.Г.Коренская²,
А.С.Трофименко¹,
И.А.Зборовская¹**

¹НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград, РФ

²Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, РФ
Кафедра госпитальной терапии, ВПТ, с курсом клинической ревматологии ФУВ



Для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Парамонова
Ольга Владиславовна,**
к.м.н., ассистент
кафедры госпитальной
терапии Волгоградского
государственного
медицинского
университета
Адрес: 400138,
Волгоград, пл. Павших
борцов, 1
тел.: (8442) 72-24-62
e-mail: Stella243@
mail.ru

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это самая загадочная и сложная из всех проблем, с которой сталкивается гинеколог-эндокринолог в своей практике. СПКЯ — полиэндокринный синдром, сопровождающийся нарушениями функции яичников (отсутствием или нерегулярностью овуляции, повышенной секрецией андрогенов и эстрогенов), поджелудочной железы (гиперсекреция инсулина), коры надпочечников (гиперсекреция надпочечниковых андрогенов), гипоталамуса и гипофиза. СПКЯ — является наиболее частой формой эндокринопатии, встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста и составляет 80%, а по некоторым данным, даже 90% всех форм гиперандрогении [1, 2, 3]. Частота СПКЯ составляет около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75%. До 95% случаев гирсутизма у женщин связано с СПКЯ [3]. Впервые СПКЯ описан Д. Штейном и Д. Левенталем в 1935 г. [2]

В этиологии СПКЯ большое значение имеет генетическая предрасположенность; предполагается полигенный характер наследования. Среди генов кандидатов рассматриваются гены, участвующие в биосинтезе инсулина и стероидных гормонов: *INS*, *VNTR* (варибельное число tandemных повторов), *CYP11* и другие. Семейный анамнез большинства пациенток с СПКЯ отягощен по ожирению, СД 2 типа и другим компонентам метаболического синдрома [4].

Ген инсулина (INS). Предпринятый в 1994 г. широкомасштабный генетический поиск областей сцепленности генов с сахарным диабетом 2 типа позволил обнаружить в геноме человека 12 локусов предрасположенности к заболеванию на 9 различных хромосомах.

На 11 хромосоме в участке 11p15.5 располагается локус предрасположенности к сахарному диабету 2 типа (а именно, к развитию инсулинорезистентности при СД 2 типа). Локус предрасположенности к СД 2 типа находится в гене *INS* на хромосоме 11. Область предрасположенности к СД 2 длиной 4,1 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов). Она состоит из tandemно повто-

ряющихся единиц размером 14–15 п.н. с последовательностью AGAGGGGTGTGGGG. Число повторов в составе *VNTR* может варьировать от 26 до более чем 200. В зависимости от их числа аллели *VNTR* подразделяют на 3 класса. Аллели класса I содержат от 26 до 63 повторяющихся единиц (*VNTR*). Аллели класса II содержат от 64 до 140 *VNTR*. Аллели класса III включают от 141 до 209 *VNTR*. У женщин носительство аллелей класса III предрасполагает к развитию СПКЯ [5, 6, 7].

PPAR γ 2. Ген *PPAR γ 2* располагается на коротком плече третьей хромосомы (3p25). Рецепторы, относящиеся к группе рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, являются факторами транскрипции в ядре и делятся на α -, γ - и δ -рецепторы. Гамма-рецепторы делятся на γ -1, γ -2 и γ -3 рецепторы. Гамма-2 рецепторы являются специфическими для жировой ткани. Свое название эти рецепторы получили вследствие того, что были обнаружены в результате поиска молекул-мишеней для группы факторов, относящихся к так называемым пролифераторам пероксисом, увеличивающим содержание пероксисом в печени грызунов. После открытия значительно более широкого биологического значения этих рецепторов факторы пролиферации пероксисом стали называться лигандами PPAR. Естественными лигандами этих рецепторов являются свободные жирные кислоты и эйкозаноиды. После активации рецептор перемещается в клеточное ядро и активирует транскрипцию большого числа генов. Активация *PPAR γ 2* приводит к следующим изменениям: снижается инсулинорезистентность, изменяется дифференцировка адипоцитов, подавляется ангиогенез, понижается уровень лептина (что приводит к усилению аппетита), падают уровни некоторых цитокинов (например, интерлейкина 6), повышается уровень адипонектина [7, 8].

Часто встречаемым вариантом аллеля является замена цитозина на гуанин в экзоне 2 (C34G), что приводит к замене пролина на аланин в кодоне 12. Полиморфизм Pro12Ala гена рецептора γ 2, активируемого пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 (*PPAR γ 2*), связан с риском ожирения, инсулинорезистентности и развития сахарного диабета 2-го типа. Ген *PPAR γ 2* экспрессируется в жировой ткани и регулирует дифференцировку адипоцитов и генную экспрессию в адипоцитах. Кроме того, ген экспрессируется и в β -клетках поджелудочной железы. Поэтому возможно влияние аллеля Ala12 на секрецию инсулина поджелудочной железой. Фактором риска ожирения является носительство аллеля Ala12.

Частота варианта Ala12 составляет 12–15%. Своевременное выявление носительства данного аллеля позволяет рекомендовать изменения в диете, усиление физической активности и снижение массы тела, что позволяет практически полностью снизить риск развития диабета в этой группе лиц [7, 8].

CYP11. Ген, кодирующий цитохром P450_{ssc} (side chain cleavage enzyme, фермент отщепляющий боковую цепь), лимитирует скорость реакции образования стероидов в яичниках и надпочечниках. Ген *CYP11A* располагается на длинном плече 15-й хромосомы в участке 15q24. Было показано, что усиление активности гена *CYP11A* лежит в основе повышенной продукции андрогенов. Основными вариантами, наблюдаемыми в популяции, являются варианты 216R, 226R, 236R и 241R. Наиболее распространенным является вариант 216R (около 60%). Следующим по частоте является вариант 226R (около 30%). Оказалось, что повышенная продукция андрогенов наблюдается при наличии всех полиморфных вариантов, кроме 216R. Эта группа вариантов обозначается как 216R и ассоциируется с повышением риска развития СПКЯ у женщин. Вариант 216R является благоприятной с точки зрения репродуктивной функции формой фермента. Исследование на полиморфизм гена *CYP11A* рекомендуется при наличии признаков гиперандрогении у женщин (олигоменорея, ановуляция, повышенный рост волос на теле – гирсутизм, ультразвуковые и гормональные признаки СПКЯ) и при раннем выпадении волос у мужчин. Знание варианта полиморфизма гена *CYP11A* помогает выработке правильного плана ведения пациентов с признаками гиперандрогении, метаболического синдрома и облысения [7, 8, 9].

AR. Ген рецептора андрогенов (AR) располагается на длинном плече X хромосомы (Xq12-13). Это один из самых загадочных генов, участвующих в реализации действия мужских половых гормонов на уровне клетки. В регуляторном участке рецептора (участке транскрипции и активации), который получил название домена трансактивации, находится высокополиморфная зона, состоящая из разного количества повторов аминокислоты гуанина, который кодируется разным числом повторов CAG в гене рецептора (цитозин-аденин-гуанин). В исследованиях *in vitro* было четко показано, что чем меньшее количество повторов в этой области присутствует в гене AR, тем большую активность проявляют андрогены на уровне клетки. Эти исследования были подтверждены клиническими исследованиями мужчин [10]. Исследования полиморфизма AR в клинической практике базируются на

классической публикации Nickey и соавт. [11], показавших на популяции австралийских женщин европейского происхождения на первый взгляд парадоксальную связь между гиперандрогенией, ассоциированной с СПКЯ, и длиной полиморфного участка в домене трансактивации. Оказалось, что классическая форма СПКЯ ассоциирована с «длинными» (больше 22 повторов) вариантами гена AR. Другие исследования показали достаточно сложную связь между количеством повторов и различными проявлениями гиперандрогении. В частности, сообщается о повышении риска СПКЯ при нормальном уровне тестостерона у женщин при наличии коротких форм полиморфизма, а также о возможной роли коротких форм полиморфизма как дополнительного фактора инсулинорезистентности при гиперандрогенных состояниях у женщин. В настоящее время полиморфизм гена AR должен считаться не самостоятельным, а дополнительным маркером риска гиперандрогений [7, 8, 9].

Структурные изменения яичников при этой патологии хорошо изучены и характеризуются: двусторонним увеличением размеров яичников в 2–6 раз, гиперплазией стромы яичников, гиперплазией клеток тека с участками лютеинизации, наличием множества кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром 5–8 мм, расположенных под капсулой в виде «ожерелья», увеличение количества примордиальных, зреющих и атретических фолликулов в 2–5 раз (100%), отсутствие полноценного желтого тела (100%), отсутствие врожденных дефектов структурной организации яичников (100%), склероз и утолщение белочной оболочки в 2 раза и более (97%) [12, 13, 14, 15].

Причины синдрома многообразны, но во всех случаях главным звеном патогенеза является первичное или вторичное нарушение регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе, которое приводит к усилению секреции ЛГ или к увеличению отношения ЛГ/ФСГ. Относительный или абсолютный избыток ЛГ вызывает гиперплазию внешней оболочки и гранулярного слоя фолликулов и гиперплазию стромы яичников. В результате усиливается секреция яичниковых андрогенов и появляются симптомы вирилизации. Из-за относительного дефицита ФСГ нарушается созревание фолликулов, что приводит к ановуляции [3, 4].

Патогенез СПКЯ

1. Уровень гипоталамуса.

Согласно современным воззрениям, под действием этиологического фактора при СПКЯ нарушается цирхоральный ритм секреции РГ ЛГ.

Патогенный фактор может оказывать свое воздействие на уровне либо надгипоталамической области, либо на уровне самого гипоталамуса. При этом в надгипоталамической области могут угнетаться допаминергические влияния и/или усиливаться серотонинергические, одновременно с которыми может увеличиться концентрация эндогенных опиатов, под контролем которых находится работа гипофизотропной зоны гипоталамуса. К гипофизотропной зоне гипоталамуса относятся его аркуатные ядра, в нейронах которых и происходит цирхоральная секреция РГ ЛГ [1, 16, 17, 18].

2. Уровень гипофиза.

Нарушение цирхорального ритма выделения РГ ЛГ, естественно, ведет к нарушению секреции гонадотропинов, а именно ФСГ и ЛГ. Патогномичным признаком СПКЯ является увеличение секреции ЛГ на фоне нормального или пониженного уровня ФСГ. При этом секреция ЛГ приобретает монотонный тонический характер, исчезает преовуляторный пик.

Для полноценного фолликулогенеза и овуляции необходимо четко определенное соотношение гонадотропинов (ЛГ/ФСГ), в условиях нормального менструального цикла, не превышающее 2,5. При СПКЯ соотношение ЛГ/ФСГ превышает 2,5 и может достигать 5 и даже 6. Подобное изменение соотношения гонадотропных гормонов ведет к нарушению на уровне органов-мишеней – в яичниках [1, 17, 18, 19].

3. Уровень яичников.

Увеличенное соотношение ЛГ/ФСГ способствует неадекватной стимуляции яичников, следствием которой является нарушение стероидогенеза в них. Эти нарушения занимают важное место в патогенезе заболевания, определяют степень выраженности клинических проявлений, а поэтому следует обратить на них особое внимание.

Клетки *theca intema* фолликула, на мембране которых есть рецепторы к ЛГ, в условиях повышенной секреции последнего начинают синтезировать большее чем в норме количество андрогенов. Клетки же гранулезы, имеющие рецепторы к ФСГ, испытывают на себе дефицит влияния последнего. Результатом недостаточной стимуляции гранулезы ФСГ снижается активность внутриклеточных ФСГ-зависимых ароматаз. Клетки гранулезы оказываются не в состоянии метаболизировать избыточное количество андрогенов в эстрогены, вследствие чего снижается количество эстрадиола, устанавливается стойкая гиперандрогения, столь характерная для СПКЯ. Низкий уровень эстрогенов при этом заболевании может способствовать

уменьшению (гипоплазии) матки. Гипоплазия матки определяется при эхоскопии за счет уменьшения ее передне-заднего размера. Гипоплазия матки возникает и вследствие гиперандрогении. Этот признак встречается не во всех случаях заболевания, т.е. не является облигатным.

С другой стороны, дефицит ФСГ замедляет рост и созревание фолликулов, которые не проходят последовательно все этапы своего развития, как бы «застывают» на стадиях первичных или, что отмечается значительно реже, на стадии вторичных. Тормозят фолликулогенез и андрогены, уровень которых в крови, как было указано выше, может достигать довольно высоких цифр. В условиях недостатка ФСГ и избытка андрогенов фолликулы длительно персистируют, а затем подвергаются атрезии. Овуляции при этом не происходит, устанавливается ановуляция. Описанные нарушения фолликулогенеза называются кистозной атрезией. Кистозно-атретические изменения в яичниках являются облигатным признаком СПКЯ и выявляются практически в 100% случаев [1, 17, 18, 19, 20, 21].

Кистозно-атретические фолликулы являются сами источником повышенной секреции андрогенов, которые, в свою очередь способствуют кистозной атрезии и блокируют овуляцию (устанавливается хроническая ановуляция). Замыкается порочный круг, на этом этапе патогенеза патологический процесс становится способным поддерживать сам себя.

В яичниках, помимо вышеописанных нарушений, происходит процесс гиперплазии стромы, что является следствием избыточной стимуляции ЛГ (клетки стромы яичников так же, как тека-клетки являются источником андрогенов), а также процесс склерозирования (уплотнения) капсулы, что является следствием гиперандрогении. Вследствие патоморфологических процессов яичники при СПКЯ могут увеличиваться в размерах. Напомним, что увеличение размеров яичников является характерным, но не облигатным признаком. Однако установлено, что выраженное увеличение яичников более характерно для синдрома Штейна-Левенталя, чем для вторичных поликистозных яичников. При СПКЯ увеличение яичников обычно двустороннее, симметричное.

4. Описанные изменения на уровне гипоталамуса, гипофиза и яичников, ведущие к нарушению фолликуло- и стероидогенеза, клинически проявляется нарушением менструального цикла, как правило, по типу олигоаменореи. У 10–17% девушек, страдающих СПКЯ, отмечаются ациклические маточные кровотечения.

5. Одним из важных моментов патогенеза СПКЯ является снижение синтеза в печени сексостероидсвязывающего глобулина (СССГ) под влиянием гиперандрогении. Интересно, что в норме количество СССГ в плазме крови здоровых женщин выше примерно в 2,5 раза, чем количество СССГ в крови здоровых мужчин. Этот факт объясняется способностью эстрогенов стимулировать синтез СССГ в печени и способностью андрогенов его снижать. Этот эффект андрогенов реализует себя при СПКЯ, отчетливо проявляясь в условиях гиперандрогении [1, 2, 13].

Снижение в крови СССГ приводит к возрастанию свободной фракции андрогенов (тестостерона, андростендиона), что еще более усугубляет гиперандрогению, которая, как было указано, снижает уровень СССГ. Таким образом, замыкается еще один порочный круг.

6. Помимо снижения СССГ андрогены играют роль в таком клиническом проявлении заболевания, как гирсутизм.

Рецепторы к андрогенам есть во многих органах и тканях (половых органах, коже и ее придатках, мышцах, костях, голосовых связках и др.) Для девочек, страдающих СПКЯ, характерен в той или иной степени выраженности гирсутизм. Реже встречается развернутый гирсутный (вирильный) синдром, который включает в себя помимо гирсутизма *acne vulgaris*, огрубение голоса, жирную себорею, изменение телосложения, клиторомегалию [20].

7. Изменение секреции эстрогенов при СПКЯ.

Кистозно-атретические фолликулы, длительно персистируя в яичниках, секретируют примерно одинаковое количество эстрогенов в течение всего менструального цикла. Характерная для СПКЯ монотонная секреция эстрогенов поддерживает эндометрий в состоянии длительной пролиферации. На этом фоне характер секреции эстрогенов яичниками можно определить как относительную гиперэстрогению. Хроническая ановуляция обуславливает отсутствие желтого тела и выраженный дефицит прогестерона, а потому отсутствие секреторной трансформации эндометрия. Такие изменения в эндометрии являются благоприятным фоном для развития гиперпластических процессов в нем [1, 13, 21].

По данным последних лет, частота аденоматозной гиперплазии при СПКЯ составляет 19,5%, а частота развития аденокарциномы тела матки при этом заболевании достигает 2%. Из приведенных выше фактов следует, что СПКЯ — заболевание группы риска по развитию рака тела матки. Отягочающей сопутствующей патологией являются: ожирение, сахарный диабет, гипертония, гиперли-

пидемия. Возраст пациентки и длительность заболевания следует также рассматривать как отягощающие факторы [22].

8. Давно изучается роль ожирения в патогенезе заболевания. Около 40% пациенток с поликистозными яичниками имеют повышенную массу тела. Чаще встречается ожирение 1–2-й степени. Известно, что при ожирении в адипоцитах происходит ароматизация циркулирующих в крови андрогенов в эстрогены при помощи аналогичных яичниковых ферментативных систем – ароматаз. Синтез эстрогенов в жировой ткани носит название экстрагонадного. Следовательно, при ожирении увеличивается уровень эстрогенов в периферической крови по сравнению с уровнем эстрогенов у пациенток с нормальной массой тела. Этот факт является отягощающим в плане риска развития гиперплазии эндометрия и усугубляет эндокринные нарушения при СПКЯ [1, 2, 13, 21].

Помимо роли экстрагонадного синтеза эстрогенов при ожирении, в литературе есть сообщения о роли гиперинсулинемии, нередко сопровождающей ожирение. Ведущим эндокринным нарушением при ожирении является резистентность тканей к инсулину – уменьшение утилизации глюкозы в организме. Следствием этого является повышение уровня инсулина в крови, развивается состояние гиперинсулинемии. В настоящее время установлено, что тека-клетки яичника имеют рецепторы к инсулину, который стимулирует синтез в них андрогенов, т.е. способствует поддержанию гиперандрогении. Помимо этого инсулин повышает образование инсулиноподобного фактора роста–1 (ИПФР-1), одним из эффектов которого является усиление синтеза андрогенов в клетках тека и в интерстициальной ткани яичников. Плюс к этому, инсулин снижает уровень СССГ крови. Таким образом, гиперинсулинемия при ожирении усугубляет гиперандрогению [6, 18, 21–24].

Классификация

В современной гинекологической эндокринологии существует четкое представление о наиболее распространенных формах данного заболевания.

1. Типичная форма СПКЯ с овариальной гиперандрогенией.

2. Сочетанная форма, развивающаяся на фоне яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении.

3. Центральная форма с выраженными нарушениями со стороны гипоталамо-гипофизарной системы.

Трудности диагностики СПКЯ связаны с тем, что функции яичников, надпочечников, гипота-

ламуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из этих отделов половой системы женщины не может не оказывать влияния на состояние других ее звеньев и в итоге на функциональное состояние репродуктивной системы в целом.

Клиническая картина

1. Нарушение менструального цикла по типу олигоаменореи. Поскольку нарушение гормональной функции яичников начинается с пубертатного периода, с момента физиологической активации функции яичников, нарушения цикла начинаются с менархе и не имеют тенденции к нормализации. Следует отметить, что возраст менархе соответствует таковому в популяции – 12–13 лет. Примерно у 10–15% пациенток нарушения менструального цикла имеют характер дисфункционального маточного кровотечения на фоне гиперпластических процессов эндометрия. Поэтому женщины с СПКЯ входят в группу риска развития аденокарциномы эндометрия, фиброзно-кистозной мастопатии и рака молочных желез.

2. Ановуляторное бесплодие. Важно отметить, что бесплодие имеет первичный характер. Отсутствие овуляции при поликистозе яичников приводит к постоянно высокому уровню эстрогенов и недостаточному количеству прогестерона, что может вызвать чрезмерное утолщение эндометрия, с сопутствующими обильными и/или нерегулярными кровотечениями (дисфункциональные маточные кровотечения). Иногда бесплодие является единственным симптомом поликистоза яичников.

3. Гирсутизм – избыточный рост волос в андрогензависимых зонах. Могут наблюдаться и другие проявления гиперандрогении: жирная себорея, угревая сыпь, андрогенная алопеция. Из других проявлений вирильного синдрома при СПКЯ у 40% больных при гинекологическом осмотре обнаруживается гипертрофия клитора. Гирсутизм различной степени выраженности развивается постепенно с периода менархе.

4. Превышение массы тела (ИМТ 26–30 кг/м²) отмечается примерно у 70% женщин, что соответствует II–III степени ожирения. **Ожирение** чаще носит универсальный характер, о чем свидетельствует отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) < 0,85, характеризующего женский тип ожирения. Соотношение ОТ/ОБ > 0,85 характеризует кушингоидный (мужской) тип ожирения и встречается реже.

5. Молочные железы развиты правильно, у каждой третьей женщины имеет место **фиброзно-кис-**

тозная мастопатия, развивающаяся на фоне хронической ановуляции и гиперэстрогении.

6. В последние годы было установлено, что при СПКЯ часто имеет место **инсулинорезистентность** и компенсаторная **гиперинсулинемия** — нарушения углеводного и жирового обмена. Отмечается дислипидемия с преобладанием липопротеинов атерогенного комплекса (холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП). Это, в свою очередь, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во 2–3-м десятилетиях жизни, которым эти заболевания не свойственны.

7. Гипо- или гиперэстрогении могут приводить к развитию **остеопороза**, что можно выявить при рентгенологическом исследовании костей черепа и остеоденситометрии [25, 26].

8. Нередко СПКЯ развивается при **первичном гипотиреозе**. Снижение уровня Т4 усиливает секрецию тиролиберина [27]. Тиролиберин стимулирует синтез не только ТТГ, но и альфа-субъединиц ЛГ и ФСГ (структура альфа-субъединиц ТТГ, ЛГ и ФСГ идентична). Повышение концентрации альфа-субъединиц в гонадотропных клетках аденогипофиза стимулирует синтез соответствующих бета-субъединиц. В результате повышается уровень гормонально-активного ЛГ, что приводит к развитию ановуляции.

При бесплодии на фоне СПКЯ недостаточность щитовидной железы выявляется в 14,6% случаев. Гипо- и гиперменструальные нарушения выявлены у 28,1% женщин с субклиническими формами гипотиреоза. На фоне заболевания гипотиреозом наиболее часто отмечались нарушение менструальной функции по типу олигоменореи (48,3%), невынашивание беременности — в 51%, бесплодие — в 27,7% [28, 29].

Развивающаяся гиперхолестеринемия при гипотиреозе и СПКЯ приводит к прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудах и возникновению сердечно-сосудистых заболеваний [28, 29].

Влияние гипотиреоза на детородную функцию. Начальные проявления гипотиреоза могут сопровождаться гиперполименореей. Для тяжелого первичного гипотиреоза характерны ановуляция и аменорея. По данным многих авторов, нарушение детородной функции при гипотиреозе вызвано именно ановуляцией и не связано с повышением частоты самопроизвольных аборт. Нарушение менструального цикла при первичном гипотиреозе в значительной степени обусловлено гиперпролактинемией. Она возникает вследствие повышения уровня тиролиберина, стимулирующего секрецию

пролактина, и снижения уровня дофамина. В легких случаях гипотиреоза гиперпролактинемия приводит только к недостаточности желтого тела [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя основные современные представления об этой патологии, можно выделить следующие основные положения. Итак, СПКЯ — многофакторная патология, генетически детерминированная, в патогенезе которой участвуют центральные механизмы гонадотропной функции гипофиза (с пубертатного периода), местные яичниковые факторы, экстраовариальные эндокринные и метаболические нарушения, определяющие клиническую симптоматику и морфологические изменения яичников. Лечение зависит от характера и выраженности различных симптомов заболевания, а также от заинтересованности женщины в беременности. Большинство исследователей полагают, что раннее начало терапии больных с СПКЯ может способствовать сохранению фертильного потенциала, профилактике гипер- и неопластических процессов эндометрия, а также поздних осложнений синдрома, таких как сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коколина В.А. Патогенез синдрома поликистозных яичников. Эффективная медицина. 2006; 1: 1–5.
2. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: роль инсулинорезистентности и ее коррекция. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004; 53.
3. Solomon C.G. The epidemiology of polycystic ovary syndrome: prevalence and associated risks. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28(2): 247–63.
4. Манухин И.Б., Геворкян М.А. Синдром поликистозных яичников (клиническая лекция). Проблемы репродукции. 1999; 6: 13–8.
5. Чернуха Г. Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников. *Consilium medicum.* 2002; 4 (10, приложение): 16–9.
6. Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия. Проблемы репродукции. 1998; 6: 10–4.
7. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы. *Фарматека.* 2003; 11(74): 8–19.
8. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. *Minerva Ginecol.* 2004; 56(1): 1–6.
9. Майоров М.В. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд. *Провизор.* 2002; 16: 2–5.

10. Lobo R.A. What is new in the area of androgen excess? *Fertil Steril*. 2007; 87: Issue 6: 1250–2.
11. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 161–5.
12. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(3): 781–5.
13. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии. *Consilium Medicum*. 2004; 06(9): 6–11.
14. Гинекология. Национальное руководство под ред. В.И.Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 1088.
15. Homburg R. Pregnancy Complications in PCOS In: *Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Ed.: Diamanti-Kandarakis E., Nadir R.F. Springer US. 2009; part 3, 135–42.
16. Hart R., Hickey M., Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18(5): 671–83.
17. Hernández I., Parra A., Méndez I., et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res*. 2000; 31(2): 216–22.
18. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 2: 10–5.
19. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 320.
20. Rosenfield R.L., Ghai K., Ehrmann D.A., Barnes R.B. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 5: 1285–9.
21. Чеботникова Т.В., Холодова Ж.Л. Синдром поликистозных яичников: учебно-методическое пособие. Под ред. И.И. Дедова. М.: МИА, 2008. 53 с.
22. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М.: МЕД пресс-информ, 2005; 208.
23. Nafiye Y., Sevtap K., Muammer D., et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril*. 2010; 93 (6): 1864–9.
24. Пищулин А.А., Карпова Е.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром. *РМЖ*. 2001; 9: 5–10.
25. Насонов Е.Л. Ревматология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2008; 737.
26. Коренская Е.Г. Эффективность отечественного препарата ксидифон в лечении остеопороза при системной красной волчанке в зависимости от показателей иммунного статуса. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Волгоград, 2007; 32.
27. Парамонова О.В. Клинико-диагностическое значение определения антител к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом в сочетании с поражением щитовидной железы при помощи магнитоуправляемых иммуносорбентов. Автореф. дисс...канд. мед. наук, Волгоград, 2008; 34.
28. Бескровный С.В., Потин В.В., Носова Л.Г. и др. Ановуляторное бесплодие у больных первичным гипотиреозом. *Современные вопросы репродукции*. 1988; 1: 161–2.
29. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352(12): 1223–36.

СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Представлен случай рецидивирующих синкопальных состояний в результате пароксизмов наджелудочковой тахикардии на фоне синдрома слабости синусового узла у пациентки 72 лет. Данный пример демонстрирует диагностические возможности амбулаторного обследования пациентов с синкопальными состояниями при наличии сочетанной кардиологической и неврологической патологии. Учитывая частоту возникновения обмороков, особенно в пожилом возрасте, разработка алгоритма амбулаторного обследования пациентов представляет большой практический интерес.

Ключевые слова: синкопальные состояния, дифференциальная диагностика, пожилые, синдром слабости синусового узла, холтеровское мониторирование ЭКГ.

The paper presents a case of recurrent syncope due to paroxysmal supraventricular tachycardia in the background of sick sinus syndrome in a patient 72 years. This example demonstrates the diagnostic potential of outpatient examination of patients with syncope in the presence of combined cardiac and neurological pathology. Given the frequency of syncope, especially in the elderly age, the development of the algorithm out-patient examination is of great practical interest.

Key words: differential diagnosis, syncope, elderly, sick sinus syndrome, Holter ECG monitoring.

**В.Н.Ларина,
Е.В.Кудина,
О.О.Бережная**

ГБОУ ВПО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава РФ»

 **для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Ларина
Вера Николаевна,**
д.м.н., профессор
кафедры
поликлинической
терапии №1 лечебного
факультета ГБОУ
ВПО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава РФ»

Адрес: 117997, Москва,
Островитянова, 1
Тел.: (910) 473-35-66,
330-70-30
e-mail: larinav@mail.ru

В практике терапевта поликлиники нередко приходится сталкиваться с необходимостью дифференциального диагноза синкопальных состояний у пациентов различных возрастных групп. Синкопальное состояние (обморок) – внезапная кратковременная потеря сознания, вследствие транзиторной общей церебральной гипоперфузии, характеризующаяся быстрым началом, короткой продолжительностью и полным спонтанным восстановлением. Обмороки сопровождаются генерализованной мышечной слабостью, снижением постурального тонуса, нарушениями сердечно-сосудистой системы и поверхностным дыханием [1]. Этот термин происходит от итальянского слова «синкопа», что обозначает «обрубание», «сокращение». Синонимом слова «синкопа» в данном случае является понятие «обморок».

Обмороки являются достаточно распространенной патологией. Приблизительно 20–30% людей любого возраста от подростков до пожилых людей переносят в своей жизни хотя бы один эпизод обморока различного генеза, при этом наибольшая частота их наблюдается в возрастные периоды 15–25 лет и старше 60 лет. Существенной разницы в частоте обмороков в зависимости от пола нет: встречаемость этой патологии среди лиц зрелого возраста составляет 3 и 3,5 человека на 1000 среди мужчин и женщин (соответственно) [1, 2]. В силу большей частоты встречаемости остеопороза у женщин по сравнению с мужчинами [3], опасность травматизации в результате потери сознания и падений у женщин выше. Наиболее распространенными являются вазовагальные обмороки, доля которых в общем числе составляет 18–20%, несколько меньше (14%) приходится на долю кардиальных обмороков, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Многочисленные популяционные исследования показали, что частота развития синкопе увеличивается с возрастом – до 40% лиц старше 75 лет хотя бы раз в жизни теряли сознание [4, 5].

Основное лечение больных с синкопальными состояниями заключается в предупреждении данных состояний, выявлении их причины. Поэтому дифференциальная диагностика различных причин, вызывающих обмороки, является ключевым моментом и представляет доста-

точно большую трудность, особенно в условиях поликлиники.

Непосредственной причиной синкопального состояния является, как правило, уменьшение кровоснабжения головного мозга ниже уровня, необходимого для нормального метаболизма. Существуют два возможных пути резкого нарушения церебрального кровоснабжения: первый – снижение артериального давления (АД) в результате уменьшения сердечного выброса или общего периферического сосудистого сопротивления; второй – повышение сопротивления сосудов мозга или обструкция артерий, кровоснабжающих головной мозг.

Согласно рекомендациям Группы по изучению синкопальных состояний при Европейском обществе кардиологов от 2009 года [1], можно выделить три патогенетических вариантов синкопе:

1. нейрорефлекторные,
2. ортостатические,
3. кардиальные.

Кроме этого, выделяют кратковременные потери сознания, не связанные с нарушением мозгового кровотока и имеющие другую природу: метаболические расстройства (гипогликемия, гипоксия, гипокапния вследствие гипервентиляции, гипо- и гиперкалиемия), эпилепсия, интоксикация.

Какие же задачи встают перед врачом, к которому обращается пациент, однократно или несколько раз перенесший обморок? Основная задача – установить механизм обморока и его причину. Предположив с достаточной основательностью возможную причину обморока, можно решить вторую задачу – определить показания для специальных обследований, которые, в силу их сложности и высокой стоимости, нет необходимости проводить всем пациентам с синкопальными состояниями в анамнезе. Установив причину обморока, можно определить прогноз и разработать мероприятия по предупреждению подобных состояний в будущем.

Как при любой патологии, постановка диагноза начинается со сбора анамнеза. В чем же особенности сбора анамнеза у пациента с перенесенным обмороком? При расспросе врач должен обратить внимание на следующие моменты: перенесенные и хронические заболевания или травмы, получаемую лекарственную терапию, жалобы в межприступный период, факторы, провоцирующие потерю сознания, частоту обмороков. Необходимо проанализировать наслед-

ственный анамнез: многие заболевания, приводящие к повторяющимся обморокам, имеют наследственную природу и могут проявляться у близких родственников пациента. Следует также обратить внимание на особенности синкопального состояния. Выделяют три фазы синкопального состояния: предобморок, собственно обморок и послеобморочное состояние. Степень выраженности клинических проявлений и продолжительность каждой из этих стадий весьма разнообразны и зависят главным образом от патогенетических механизмов развивающегося синкопе, что делает чрезвычайно важным для дифференциальной диагностики тщательный анализ симптомов на каждом этапе развития обморока. При расспросе больного важно уточнить возникновение у него в пре- и постсинкопальных периодах таких симптомов, как головокружение, головная боль, боли или неприятные ощущения в грудной клетке, боль в животе, сердцебиение, ощущение «остановки», «замирания» сердца, перебои, чувство нехватки воздуха, звон в ушах, потемнение перед глазами. Анализируя симптоматику послеобморочного состояния, нужно выяснить скорость и характер возвращения сознания, а также наличие или отсутствие амнезии приступа. По возможности следует расспросить свидетелей обморока о клинических проявлениях в момент потери сознания. Существенными признаками являются положение больного, цвет кожных покровов (бледность, цианоз), сухость кожи или гипергидроз, ритмичность и частота дыхания, наполнение, ритм, частота пульса, уровень АД, состояние мышц (гипотония, судороги), наличие прикуса языка, непроизвольное мочеиспускание, положение глазных яблок, состояние зрачков, продолжительность потери сознания.

При объективном обследовании больного необходимо оценить следующие параметры: конституциональные особенности больного, возможные признаки диспластического развития, данные пальпации и аускультации периферических сосудов и аускультации сердца, показатели АД на обеих руках в горизонтальном и вертикальном положении, наличие микроочаговой неврологической симптоматики, состояние вегетативной нервной системы.

В результате тщательного соматического и неврологического обследования больного формируется окончательный диагноз, включающий не только основное заболевание, но и возможный клинический вариант или несколько вари-

антов обморока с его ведущими патогенетическими механизмами, что ориентирует врача на возможность этиологического и патогенетического лечения в каждом конкретном случае.

Наиболее сложной задачей представляется проведение дифференциального диагноза у пациентов пожилого возраста. Особую опасность для пожилого пациента представляют травмы, возникающие в результате падения. В 40–60% случаев падения сопровождаются повреждениями, причем в 10% случаев эти повреждения носят тяжелый характер (переломы, субдуральная гематома, тяжелые повреждения мягких тканей или головы) [6]. Особенностью данного контингента больных является, как правило, наличие сочетанной патологии, прежде всего, кардиологической и неврологической, а также полипрагмазия [7].

Клинический случай, представленный ниже, является наглядным примером дифференциальной диагностики синкопальных состояний и иллюстрирует алгоритм диагностического поиска у пациентки 72 лет с сочетанной сосудистой патологией.

Пациентка наблюдалась в поликлинике с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения 3 ФК, гипертоническая болезнь III стадии. Хроническая ишемия мозга, ОНМК от 1995 года. Гемодинамически значимый стеноз и извитость внутренней сонной артерии справа. Бронхиальная астма, смешанная форма, среднетяжелого течения.

Из анамнеза известно, что в течение 20 лет страдает артериальной гипертонией с подъемами АД до 150/90 мм рт. ст. (адаптирована к АД 110/80 мм рт. ст.). Последнее время получает постоянную терапию периндоприлом в дозе 10 мг, при этом подъемы АД отмечаются редко. В 1995 году на фоне стресса развился гипертонический криз, осложнившийся ишемическим инсультом с левосторонним гемипарезом. В течение нескольких месяцев состояние пациентки полностью восстановилось, однако стали беспокоить частые головокружения, возникающие как при перемене положения головы, повышении АД, так и без видимых причин. Около 7 лет при небольших физических нагрузках беспокоят давящие боли за грудиной (при ходьбе до 100 м, редко – в покое) с иррадиацией под обе лопатки, одышка, расцениваемые как стенокардия 3 функционального класса. Длительно страдает бронхиальной астмой, течение которой полностью контролируется постоянным приемом симбикорта.

В последние 5 лет у пациентки стали возникать эпизоды потери сознания, провоцируемые длительным пребыванием в душном помещении, в транспорте. Данным приступам предшествовали головокружение, звон в ушах, слабость, чувство сердцебиения, перебоев в работе сердца, холодный пот. Обмороки начинались с «чувства дурноты». Со слов больной она «понимала, что сейчас упадет», старалась найти место опоры и теряла сознание, приходя в себя уже на земле. Обмороки длились около 2–3 минут. Первоначально синкопе расценивались как цереброваскулярные, так как у пациентки имелся стеноз внутренней сонной артерии справа и выраженные проявления ишемии мозга (при УЗ-сканировании брахиоцефальных артерий выявлена значимая S-извитость правой ВСА). Однако, учитывая жалобы на сердцебиения и перебои, были заподозрены пароксизмальные нарушения ритма, в связи с чем больная обследована в поликлиническом отделении НПЦ Интервенционной Кардиологии.

В клиническом и биохимическом анализе крови патологии не выявлено. По данным ЭхоКГ: полости сердца не расширены, сократимость ЛЖ в норме (ФВ 70%), створки митрального клапана тонкие, движение разнонаправленное, регургитации нет. При мониторинговании ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) выявлен синусовый ритм, ЧСС 37–157, частые одиночные и парные экстрасистолы, всего 5887, пробежки неустойчивой предсердной тахикардии по 4–6 комплексов с ЧСС до 150. Установлен диагноз: синдром слабости синусового узла, тахи-брадиформа.

При сопоставлении жалоб пациентки, зафиксированных в дневнике, с результатами ХМ-ЭКГ, сделан вывод, что приступы потери сознания возникали на фоне пароксизмов наджелудочковой тахикардии. За аритмогенную природу обмороков говорили и жалобы, возникающие в пресинкопальном состоянии (сердцебиение, перебои). Также не отмечалось провоцирующих факторов, обычно предшествующих обморокам, связанным с поражением сонных артерий: поворот или наклон головы. В 2008 году в НПЦ Кардиоангиологии пациентке была проведена имплантация постоянного однокammerного предсердного биполярного искусственного водителя ритма (ИВР), после чего сохранялись обморочные состояния. На ХМ-ЭКГ регистрировалось комплексное нарушение работы ИВР: нарушение чувствительности и периоди-

чески неэффективная предсердная стимуляция и короткие эпизоды фибрилляции предсердий (тахисистолия). После замены ЭКС на двухкамерный предсердный биполярный приступов синкопе у пациентки не отмечалось. При повторном проведении ХМ-ЭКГ и на серии ЭКГ фиксировался эффективный ритм кардиостимулятора. Пациентку продолжали беспокоить головокружения, менее выраженные и не приступообразного характера. Через месяц была проведена резекция кинкинга внутренней сонной артерии справа, в результате чего отмечалось небольшое улучшение состояния пациентки, уменьшились и частота и выраженность головокружения.

Учитывая, что состояние пациентки стабилизировалось после постановки двухкамерного предсердного биполярного ИВР, следует полагать, что синкопе носили характер кардиогенный (аритмический), а не цереброваскулярный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже при тщательно собранном анамнезе и обследовании больных в амбулаторных условиях, выявление причины обмороков представляет большую сложность. Часто только после проведения хирургического и медикаментозного лечения, устранения органической патологии или нарушений ритма сердца в условиях профильного (кардиологического, неврологического) стационара можно провести дифференциальный диагноз между несколькими возможными причинами обмороков и точно определить этиологию синкопальных состояний. Представляется перспективным использование неинвазивных мобильных амбулаторных систем для длительного мониторинга ЭКГ в диагностике нарушений ритма у больных с рецидивирующими обмороками (имплантация регистратора событий, мобильные амбулаторные телеметрические систе-

мы), которые в совокупности с консультациями врачей разных специальностей позволят увеличить скорость и точность диагностики и избежать применения излишних дорогостоящих методов диагностики [8]. Из-за преобладания женщин пожилого возраста в популяции, доля пациентов женского пола в общей когорте больных с синкопальными состояниями выше. Поэтому профилактика синкопальных состояний у женщин, особенно в пожилом возрасте, является серьезной проблемой, которой необходимо уделять внимание врачам разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009; 30 (21): 2631–71.
2. Клиника и лечение синкопальных состояний при некоторых формах церебральной и соматической патологии. Методические рекомендации. Под ред. проф. Л.Г.Ерохиной. М., РГМУ 1993 С. 25.
3. Reginster J., Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38 (Suppl 1): S4-S9.
4. Практическая кардионеврология. Под ред. З.А.Суслиной и А.В.Фонякина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010 С. 304.
5. Гуков А.О., Жданов А.М. Проблемы диагностики и лечения больных с неврокардиогенными синкопальными состояниями. *Кардиология* 2000; 2 (40): 92–6.
6. Дамулин И.В. Падения у пожилых: некоторые клинические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum* 2008; 2 (10): 105–10.
7. Дупляков Д.В., Головина Г.А., Гарькина С.В., Люкшина Н.Г. Вазовагальный обморок или эпилепсия: как избежать ошибок в диагностике? *Кардиология* 2012; 3 (52): 74–81.
8. Farwell D., Freemantle N., Suke N. et al. Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2004; 25 (14): 1257–63.