

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 соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия

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

Журнал является рецензируемым изданием

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Периодичность издания 4 раза в год

Установочный тираж 10 000 экз.

Учредитель и издатель ООО «Медиком»

Адрес: 127473 Москва, а/я 82
Телефон: (499) 972-9612
Факс: (499) 978-1676
E-mail: redaktorpjz@yandex.ru
<http://www.gzrf.ru>

Индексы каталога Роспечати 33166 — для индивидуальных подписчиков
77274 — для предприятий и организаций

Российский индекс научного цитирования, Импакт-фактор (РИНЦ 2012) 0,085

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Асташкин, д.м.н., проф.
В.В. Бадокин, д.м.н., проф.
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.
Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф.
О.А. Кисляк, д.м.н., проф.
Н.К. Рунихина, д.м.н., проф.
Р.И. Стрюк, 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.
Н.А. Шнайдер, д.м.н., проф.
Ййеш Миклош (Венгрия)
Yves Cottin, проф. (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Узбекистан)
О.Л. Барбараш (Кемерово)
Ю.Н. Беленков (Москва)
С.А. Болдуева (Санкт-Петербург)
М.Г. Бубнова (Москва)
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)

Научный редактор
И.В. Киселева, к.м.н.

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

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

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) 972-96-12

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.
V.V. Badokin PhD, prof.
Yu.B. Belousov, RAMS corresponding member, prof.
V.Yu. Bogachev, PhD, prof.
T.Yu. Demidova, PhD, prof.
O.A. Kislyak, PhD, prof.
N.K. Runihina PhD, prof.
R.I. Stryuk, PhD, prof.
O.N. Tkacheva, PhD, prof.
E.V. Uvarova, PhD, prof.
O.V. Sharapova, PhD, prof.
S.A. Shal'nova, PhD, prof.
N.A. Shnayder PhD, prof.
Ilyes Miklos (Hungary)
Yves Cottin, prof. (France)

EDITORIAL COUNCIL
A.L. Alyavi (Uzbekistan)
O.L. Barbarash (Kemerovo)
Yu.N. Belenkov (Moscow)
S.A. Boldueva (St.-Petersburg)
M.G. Bubnova (Moscow)
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. Shlyahito (St.-Petersburg)
A.I. Chesnikova (Rostov-na-Donu)

Research Editor
I.V. Kiseleva, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.А. Павловская, А.Г. Автандилов, Н.В. Верткина, А.А. Пухаева, М.И. Кечкер*
Динамика интервала QT при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий амиодароном и триметазидином у мужчин и женщин..... 5
- Я.В. Брыткова, И.С. Гомова, О.В. Татарина, Р.И. Стрюк*
Нефропротективный эффект комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе..... 10
- О.В. Цыганкова, Д.Ю. Платонов, К.Ю. Николаев, З.Г. Бондарева, Ю.И. Рагино, Л.Д. Латынцева, Ю.С. Екимова, Т.А. Костюк*
Распространенность субдепрессии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и ее связь с демографическими и социально-экономическими факторами..... 18
- Л.А. Руюткина, В.Ю. Куликов, И.С. Исхакова, Д.С. Руюткин*
Формирование сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе..... 27
- Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, А.Т. Егорова, А.В. Муравьева, Ю.Б. Говорина*
Контроль над эпилептическими приступами во время беременности..... 36
- Ф.А. Овсянников, Д.О. Иванов*
Оценка эффективности эндоваскулярной эмболизации маточных артерий при оперативном родоразрешении у пациенток с предлежанием и вращением плаценты..... 46
- Д.Е. Соболева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Э.А. Тер-Оганесянц*
Оценка эффективности массовой профилактики йододефицита среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге..... 52
- В.В. Ветров, Г.Г. Бараташвили, В.А. Вьюгов, В.А. Воинов, Д.О. Иванов, Т.В. Батракова, И.А. Рощупкина, В.Е. Васильев*
Роль лечебных плазмоексфузий (аферезных технологий) в лечении беременных с резус-иммунизацией..... 57

ЛЕКЦИЯ

- И.М. Давидович, С.Н. Маренин*
Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция – мужская проблема и женское здоровье..... 67

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- В.Н. Ларина, Т.Н. Распопова, Б.Я. Барт*
Роль биохимических маркеров костного метаболизма в диагностике и контроле лечения остеопороза у женщин..... 75

ИНФОРМАЦИЯ

- Правила для авторов..... 80

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>E.A. Pavlovskaya, A.G. Avtandilov, N.V. Vertkina, A.A. Puhaeva, M.I. Kechker</i> QT interval dynamics in treatment of paroxysmal atrial fibrillation using amiodarone and trimetazidine in men and women.....	5
<i>Ya.V. Brytkova, I.S. Gomova, O.V. Tatarinov, R.I. Stryuk</i> Nephroprotective effect of combined antihypertensive therapy in women with hypertension in perimenopausal.....	10
<i>O.V. Tsygankova, D.Y. Platonov, K.Yu. Nikolaev, Z.G. Bondareva, Yu.I. Ragino, L.D. Latyntseva, Yu.S. Ekimova, T.A. Kostyuk</i> Prevalence of subdepression in patients with chronic coronary heart disease and its association with demographic and socio-economic factors.....	18
<i>L.A. Ruyatkina, V.Yu. Kulikov, I.S. Iskhakova, D.S. Ruyatkin</i> Formation of diabetes mellitus (DM) type 2 in postmenopausal women.....	27
<i>D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, A.T. Egorova, A.V. Muravjeva, Yu.B. Govorina</i> Seizures control during pregnancy.....	36
<i>F.A. Ovsyannikov, D.O. Ivanov</i> Estimation of endovascular embolization of uterine arteries during surgical delivery in women with placenta previa and placenta accrete.....	46
<i>D.E. Soboleva, S.V. Dora, A.R. Volkova, E.A. Ter-Oganesyants</i> Assessment of iodine supplementation in women of reproductive age living in Saint-Peterburg.....	52
<i>V.V. Vetrov, G.G. Baratashvili, M.A. Vyugov, V.A. Voinov, D.O. Ivanov, T.V. Batrakova, I.A. Rochupkina, V.E. Vasiliev</i> The role of medical plasma exchanges (apheresis technology) in treatment by the pregnant women with rhesus-immunization.....	57
LECTURE	
<i>I.M. Davidovich, S.N. Marenin</i> Hypertension and erectile dysfunction – a problem of men and women's health.....	67
REVIEWS	
<i>V.N. Larina, T.N. Raspopova, B.Ya. Bart</i> Role of the biochemical markers of bone turnover for osteoporosis in women: utility in diagnosis and therapy monitoring.....	75
INFORMATION	
Правила для авторов.....	80

ДИНАМИКА ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ АМИОДАРОНОМ И ТРИМЕТАЗИДИНОМ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Е.А. Павловская, А.Г. Автандилов, Н.В. Верткина, А.А. Пухаева, М.И. Кечкер

¹ Российская медицинская академия последипломного образования

² Чикагский филиал АМТН Российской Федерации, США, Чикаго

Цель: изучить влияние триметазида на электрическую систолу левого желудочка у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при лечении амиодароном в зависимости от пола пациентов. **Материалы и методы:** в исследование были включены 43 пациента с ИБС и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Все пациенты были разделены на 2 группы по половому признаку. 1 и 2 группы получали амиодарон (по стандартной схеме, затем на 7-й день к терапии добавлялся триметазидин по 70 мг в сутки). У всех пациентов регистрировалось ЭКГ до начала лечения, на 7-й день и через 8 недель. Определяли QT (с), RR (с), QTдолж (с), QTmax (с), QTmin (с), DQT (с), QTc (с). **Результаты:** у женщин изначально QT составил 0,406 с, после назначения насыщающей дозы амиодарона QT у женщин увеличился до 0,44 с ($p < 0,001$). После добавления к лечению триметазида к 8-й неделе продолжительность электрической систолы снизилась до 0,410 с ($p < 0,05$). У мужчин изначально QT составил 0,400 с, после назначения насыщающей дозы амиодарона QT увеличился до 0,404 с, а после добавления к лечению триметазида к 8-й неделе продолжительность QT составила 0,392 с. **Заключение:** при присоединении триметазида к проводимой антиаритмической терапии происходит достоверное укорочение QT интервала как у женщин, так и мужчин.

Ключевые слова: женщины, гендерные различия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, ИБС, амиодарон, триметазидин, удлинение интервала QT, дисперсия интервала QT.

QT interval dynamics in treatment of paroxysmal atrial fibrillation using amiodarone and trimetazidine in men and women

Е.А. Pavlovskaya, A.G. Avtandilov, N.V. Vertkina, A.A. Puhaeva, M.I. Kechker

¹ Department of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Postgraduate education

² Chicago branch of AMTS, Russian Federation, United States, Chicago

Objective: To study the effect of trimetazidine on left ventricular electrical systole in patients with coronary artery disease and paroxysmal atrial fibrillation with amiodarone, depending on the sex of the patients. **Materials and Methods:** The study included 43 patients with ischemic heart disease and paroxysmal atrial fibrillation. All patients were divided into 2 groups according to gender. Groups 1 and 2 received amiodarone (standard scheme, then on day 7 was added to the therapy of trimetazidine 70 mg per day). All patients ECG prior to treatment on day 7 and 8 weeks. Determined QT (a), RR (s), QTdolzh (s), QTmax (a), QTmin (a), DQT (a), QTc (s). **Results:** In women initially QT was 0.406 s, after the appointment of a saturating dose of amiodarone QT in women increased to 0.44 s ($p < 0.001$). After addition of trimetazidine to 8 week duration of the electrical systole decreased up to 0.410 ($p < 0.05$). Males initially QT was 0.400 s, after the appointment of a saturating dose of amiodarone QT increased to 0.404 s, and after the addition of trimetazidine to 8 week duration was 0.392 with QT. **Conclusion:** When connecting trimetazidine for ongoing antiarrhythmic therapy takes a significant shortening of the QT interval in both women and men.

Key words: women, gender differences, paroxysmal atrial fibrillation, coronary heart disease, amiodarone, trimetazidine, prolongation of the interval QT, dispersion interval QT.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Автандилов Александр Георгиевич, д.м.н., профессор заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины, ГБУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д 2/1, стр. 1, тел. (499)4849475

Павловская Евгения Анатольевна, ассистент кафедры терапии и подростковой медицины, ГБУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д 2/1, стр. 1

Верткина Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, кафедра терапии и подростковой медицины, ГБУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д 2/1, стр. 1

Пухаева Алена Алексеевна, к.м.н. ассистент кафедры терапии и подростковой медицины, ГБУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д 2/1, стр. 1

Кечкер Михаил Ионович, профессор, Чикагский филиал АМТН Российской Федерации, США, Чикаго

Фибрилляция предсердий встречается в общей популяции среди взрослого населения в 0,3–0,4% случаев, у лиц старше 60 лет – в 24%, а старше 75 лет – в 8–12% случаев [1–4]. Как постоянная, так и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий ассоциируются с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, снижением толерантности к физической нагрузке, развитием хронической сердечной недостаточности и увеличением смертности [5]. Относительный риск общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с фибрилляцией предсердий достоверно выше соответственно в 1,7 и 2,0 раза, чем у лиц без фибрилляции предсердий [6].

Для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий используют антиаритмические препараты IA, IC, II, III группы, которые имеют ряд побочных эффектов, одним из которых является удлинение интервала QT [7–9]. Удлинение интервала QT повышает риск внезапной смерти [10, 11]. Известно, что при удлинении интервала QT происходит «приближение» ранимой фазы к потенциальному эктопическому очагу с развитием феномена «R на T» с последующим возникновением желудочковой тахикардии или фибрилляции, что может послужить причиной внезапной смерти.

Существуют два наиболее изученных патогенетических механизма аритмии при синдроме удлиненного интервала QT. Первый механизм «внутрисердечных нарушений» реполяризации миокарда, сопровождается повышением чувствительности миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. Эта гипотеза согласуется с предположением о патологии ионных каналов. Второй патофизиологический механизм – дисбаланс симпатической иннервации, вследствие слабости или недоразвития правого звездчатого ганглия [10, 11].

Имеются данные о том, что у женщин изначально интервал QT имеет большую продолжительность, чем у мужчин [10–12].

В 2010 г. появились единичные работы, указывающие, что триметазидин может рассматриваться как препарат, влияющий на интервал QT [13, 14]. Авторы утверждали, что при исходно удлиненном интервале QT у пациентов с ХСН, обусловленном ИБС, при длительной терапии триметазидином имела место отчетливая тенденция к укорочению интервала QT. Этот благоприятный эффект, по мнению авторов, вероятно, был связан с метаболическим

действием препарата в зонах гибернации миокарда [13, 14]. Триметазидин при ишемии частично снижает скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот и переключает метаболизм на окисление глюкозы и лактата (снижает внутриклеточный ацидоз, восстанавливает ионный гомеостаз), тем самым восстанавливая электрическую стабильность сердца и, как следствие, происходит укорочение интервала QT.

Цель данной работы оценить влияние триметазида на продолжительность электрической систолы левого желудочка у мужчин и женщин с ИБС и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, леченных амиодароном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования

Комплексное обследование и наблюдение за пациентами проводилось в ГКБ №81, клиническая база кафедры терапии и подростковой медицины РМАПО.

Характеристика участников исследования

Критерии включения

- Пациенты обоего пола старше 18 лет.
- Документированная ИБС (коронароангиографии и стресс-ЭХО-кардиографии).
- Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.
- Восстановленный в течение первых суток в стационаре синусовый ритм (парентеральным введением амиодарона или электрической кардиоверсией).

В исследование **не включали** пациентов с заболеваниями щитовидной железы, гипофиза, хроническим легочным сердцем, хронической сердечной недостаточностью.

В исследование были включены 43 пациента в возрасте от 48 до 82 лет (средний возраст 66,5 лет), из них 18 женщин (средний возраст 58 лет) и 25 мужчин (средний возраст 62 года). У мужчин чаще, чем у женщин был инфаркт миокарда в анамнезе (10 человек против 3), чаще выполнялись коронароангиография, реконструктивные операции на коронарных артериях (10 против 3 человек).

Дизайн исследования открытое, простое, проспективное.

Пациенты, включенные в исследование, получали амиодарон в насыщающей дозе (600–800 мг в сутки) в течение недели, затем переходили на поддерживающую дозу (200 мг в сутки) [15]. С 7 дня к лечению добавляли триметазидин (предук-

тал МВ) по 35 мг 2 раза в день. Период наблюдения 8 недель.

Инструментальное исследование

У всех пациентов регистрировалось ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях с измерением интервала QT на 1-й и 7-й день, и затем через 8 недель от начала терапии. Использовали ранее описанную методику измерения интервала QT, при этом начальной точкой комплекса QRS было место перехода изоэлектрической линии сегмента P-Q (R) в зубец Q (R) [10, 11]. Поздняя точка зубца T определялась как окончание зубца T, в месте пересечения изоэлектрической линии T-P с касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей части волны T. В отведениях, где присутствовала U волна, окончанием T вол-ны считалась низшая точка между двумя волнами U и T [10, 11].

Измерение проводилось во II стандартном отведении, интервал QT и предшествующий ему интервал R-R измерялся не менее чем в трех последовательных циклах с расчетом средних значений.

Для корректного измерения и клинической интерпретации интервала QT использовалась формула Базетта

$$QTc = QT/\sqrt{RR},$$

где QTc – интервал QT скорректированный;

R-R – время между соседними зубцами R на ЭКГ.

Удлинением считали превышение скорректированного значения интервала QT (QTc) более чем 0,440 с.

Также рассчитывался интервал QT долж- ствующий (QTдолж) по формуле:

$$QT_{\text{долж}} = k * RR,$$

где k – эмпирически найденный коэффициент, равный 0,37 для мужчин и 0,40 для женщин [10, 16].

Рассчитывали дисперсию интервала QT (DQT), которую определяли как разницу между максимальной и минимальной длительностью QT интервала в каждом из 12 стандартных отве- дений поверхностной ЭКГ (DQT = QTmax – QTmin).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные значения QT, QTc и изменения ин- тервалов представлены в *таблице*. Как видно из представленных данных, изучаемые параметры не различались у мужчин и женщин. После назначе- ния насыщающей дозы амиодарона, на 7-й день у мужчин значимых изменений в величине QT не вы- являлось. У женщин интервал QT в среднем по группе увеличился, так же как и его максимальные и минимальные значения и показатели были боль- шими, чем у мужчин. Однако QT скорректированный не различался у мужчин и женщин, и показатели эти превышали долж- ствующие значения QT.

После присоединения к лечению триметази- дин на 8-й неделе терапии произошло заметное укорочение интервала QT у людей обоего пола. При этом интервал QTc у мужчин не менялся на протяжении лечения, у женщин же он увеличи- вался. Различия у мужчин и женщин были досто- верными.

Дисперсия QT у мужчин заметно снижалась при проводимой терапии, у женщин увеличива- лась, хотя оставалась в пределах нормальных зна- чений.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным интервал QT у лиц с вос- становленным ритмом после пароксизма фиб- рилляции предсердий не отличается у лиц разно- го пола. Имеются единичные исследования, ука-

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных параметров ЭКГ у женщин и мужчин (n = 43), значения представлены в виде $x \pm m$.

Показатели	До терапии		p	1 неделя терапии		p	2 месяца терапии		p
	женщины	мужчины		женщины	мужчины		женщины	мужчины	
QT, с	0,410 ± 0,007	0,400 ± 0,008	нд	0,440 ± 0,007	0,404 ± 0,006	0,001	0,410 ± 0,014	0,392 ± 0,009	нд
RR, с	0,924 ± 0,036	0,930 ± 0,034	нд	1016 ± 0,02	0,962 ± 0,018	0,045	0,872 ± 0,036	0,890 ± 0,04	нд
QTдолж, с	0,383 ± 0,007	0,357 ± 0,008	0,01	0,403 ± 0,02	0,363 ± 0,003	0,045	0,370 ± 0,008	0,350 ± 0,008	нд
QTmax, с	0,416 ± 0,007	0,421 ± 0,008	нд	0,435 ± 0,006	0,410 ± 0,006	0,01	0,420 ± 0,01	0,398 ± 0,008	нд
QTmin, с	0,390 ± 0,007	0,390 ± 0,007	нд	0,412 ± 0,006	0,396 ± 0,004	0,045	0,389 ± 0,0009	0,380 ± 0,008	нд
DQT, с	0,023 ± 0,006	0,034 ± 0,002	нд	0,022 ± 0,001	0,025 ± 0,001	0,045	0,030 ± 0,005	0,028 ± 0,003	нд
QTc, с	0,429 ± 0,019	0,420 ± 0,022	нд	0,430 ± 0,004	0,410 ± 0,004	0,001	0,436 ± 0,005	0,420 ± 0,006	0,045

P – достоверность различий показателей у мужчин и женщин.

зывают на то, что при лечении антиаритмическими препаратами (амиодарон, соталол) происходит увеличение продолжительности интервала QT в большей степени у женщин, чем у мужчин [17]. Результаты нашего исследования подтверждают, что при лечении амиодароном продолжительность интервала QT достигает достоверно больших значений у женщин, по сравнению с мужчинами. Важно, что триметазидин способствовал уменьшению продолжительности интервала QT, хотя QTс оставался у женщин большим, чем у мужчин.

Принято считать, что у здоровых лиц обычные различия в длительности интервалов QT находятся в пределах 30 мс и 60–80 (100) мс у больных с инфарктом миокарда [10]. Известно, что дисперсия QT интервала в норме меньше у женщин, чем у мужчин [11]. У обследованных нами пациентов дисперсия QT была незначительной, но у женщин несмотря на включение триметазида в терапию после восстановления синусового ритма несколько увеличивалась, в то время как у мужчин не менялась.

ВЫВОДЫ

1. Терапия амиодароном приводит к более выраженному удлинению интервала QT у женщин, чем у мужчин.

2. Добавление триметазида к антиаритмической терапии амиодароном сопровождается достоверным укорочением интервала QT у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur. Heart J.* 1994; 15(1): 9–16.
2. Tse H.F., Lau C.P., Ayers G.M. Incidence and modes of onset of early reinitiation of atrial fibrillation after successful internal cardioversion and its prevention by intravenous sotalol *Heart.* 1999; 82(3): 319–24.
3. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей под ред. Чазов Е.И. М.: Медицина, 1992; 1: 452 с.
4. Корнелюк И.В., Никитин Я.Г., Контюх Т.М. Холтеровское мониторирование у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией. *Вестник аритмологии.* 2002; 4: 48–51.
5. Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии. Справочник поликлинического врача. 2003; 2: 47–53.
6. Corrado G., Sgalambro A., Cardiac arrhythmias: the management of atrial fibrillation. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, 1992. 80.

7. Ильина Ю.В., Тазина С.Я. Нарушения ритма сердца в практике участкового врача терапевта: уч. пос. М: ММА им С.М.Сеченова. Русский врач. 2008: 51–72.
8. Корнелюк И.В., Никитин Я.Г., Контюх Т.М. Холтеровское мониторирование у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией. *Вестник аритмологии.* 2002; 4: 48–51.
9. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. *Медпрактика-М,* 2005. 156–61.
10. Школьникова М.А. Синдром удлинённого интервала QT. *Медпрактика,* 2001; 40–61.
11. Шилов А.М., Мельник М.В. Синдром удлинённого интервала QT как предиктор сложных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. *Медпрактика-М,* 2005: 7–14.
12. Baranowski R., Buchner T., Poplawska W., Rydlewska - Sadowska W. Sex differences in 24 H QT analysis in normal subjects. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2000; 5(4,part. 2): 186 s 47 Abstr. of the 9 th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology & International Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Istanbul, Turkey 23–27 September 2000.
13. Cera M., Salerno A., Montanaro G. et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15 (1): 24–30.
14. Zemljic G., Bunc M., Vrtovec B. Trimetazidine shortens QT cinterval in patients with ischemic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010; 15(1): 31–6.
15. Канорский С.Г. Новые международные рекомендации по лечению фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий: подтверждение роли амиодарона. *Клиническая фармакология и терапия.* 2007; 4: 46–9.
16. Bazett H. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920; 7: 353–70.
17. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T. et al. Female gender as risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA.* 1993; 270(21): 2590–7.

REFERENCES

1. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur. Heart J.* 1994; 15(1): 9–16.
2. Tse H.F., Lau C.P., Ayers G.M. Incidence and modes of onset of early reinitiation of atrial fibrillation after successful internal cardioversion and its prevention by intravenous sotalol *Heart.* 1999; 82(3): 319–24.
3. Diseases of the heart and blood vessels. Guide for Physicians ed. Chazov E.I. M.: Medicine. 1992, 1: 452.
4. Korneliouk I.V., Nikitin J.G., Kontyuh T.M. Holter monitoring in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Vestnik arrhythmology* 2002; 4: 48–51.
5. Gurevich M.A. Practical aspects of the etiology, classification and treatment of atrial fibrillation. Handbook outpatient physician. 2003, 2: 47–53.

6. Corrado G., Sgalambro A., Cardiac arrhythmias: the management of atrial fibrillation. Springer-Verlag. Berlin, Heideberg, 1992: 80.
7. Ilyina Y.V., Tazina S.J. Heart rhythm disorders in GP practice therapist: uch. settlement. M: the MMA S.M. Sechenova, Russian doctor. 2008: 51–72.
8. Korneliouk I.V., Nikitin J.G., Kontyuh T.M. Holter monitoring in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Herald arrhythmology. 2002; 4: 48–51.
9. Mazur N.A. Paroxysmal tachycardia. M-medical practice in 2005: 156–61.
10. Shkol'nikova M.A. Long QT syndrome. Medical practice. 2001: 40–61.
11. Shilov A.M., Miller M.V. Long QT syndrome as a predictor of complex cardiac arrhythmia and sudden death. Medical practice-M, 2005: 7–14.
12. Baranowski R., Buchner T., Poplawska W., Rydlewska-Sadowska W. Sex differences in 24 H QT analysis in normal subjects. Annals of Noninvasive Electrocardiology 2000; 5(4, part. 2): 186 s 47 Abstr. of the 9th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology & International Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Istanbul, Turkey 23–27 September 2000.
13. Cera M., Salerno A., Montanaro G. et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15 (1): 24–30.
14. Zemljic G., Bunc M., Vrtovec B. Trimetazidine shortens QT c interval in patients with ischemic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010; 15(1): 31–6.
15. Kanorsky S.G. New international guidelines on the treatment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: confirmation of the role of amiodarone. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2007; 4: 46–9.
16. Bazett H. An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart. 1920; 7: 353–70.
17. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T. et al. Female gender as risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. JAMA. 1993; 270(21): 2590–7.

Статья поступила 11.11.2013. Принята к печати 20.03.2014.

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Я.В. Брыткова, И.С. Гомова, О.В. Татарина, Р.И. Стрюк

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Цель: изучить функциональное состояние почек у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) в перименопаузальном периоде на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. **Материалы и методы.** Обследованы 94 женщины с АГ в перименопаузальном периоде, подтвержденном данными анамнеза и лабораторными показателями гормонального статуса. В 1-ю группу были включены 49 пациенток, которые получали комбинированную АГТ лозартаном 100 мг в сутки в сочетании с лодозом (бисопрололом 5 мг + гидрохлортиазидом 6,25 мг, 2-ю группу составили 45 женщин на комбинированной терапии рамиприлом 10,0 мг в сутки и лодозом. **Результаты.** Через 12 недель терапии у всех пациенток было отмечено снижение АД до целевого уровня. Побочных и неблагоприятных эффектов за период наблюдения выявлено не было. В исходном состоянии снижение СКФ было выявлено у 12 (24%) женщин 1-й группы и у 12 (27%) пациенток 2-й группы. Показатели СКФ, рассчитанные двумя методами, на фоне лечения значимо не изменились. Исходно повышенные показатели микроальбуминурии в обеих группах достоверно снизились. **Заключение.** Комбинированная терапия рамиприлом или лозартаном в сочетании с лодозом через 12 недель лечения у 100% женщин приводила к нормализации артериального давления, у 76% — к снижению уровня микроальбуминурии, что можно рассматривать как проявление нефропротективного эффекта выбранной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, перименопаузальный период, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, комбинированная антигипертензивная терапия.

Nephroprotective effect of combined antihypertensive therapy in women with hypertension in perimenopausal

Ya.V. Brytkova, I.S. Gomova, O.V. Tatarinov, R.I. Stryuk

Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Health Ministry of the Russian Federation

Objective. To study the renal function in patients with hypertension in the perimenopausal period against the background of combined antihypertensive therapy. **Materials and Methods:** The study included 94 women with arterial hypertension (AH) in the perimenopausal period, confirmed by case history and laboratory parameters of hormonal status. All surveyed conducted daily monitoring of blood pressure (BP CM), assessment of microalbuminuria and calculated glomerular filtration rate (GFR) according to MDRD and CKD-EPI. Depending on the nature of antihypertensive therapy (AGT), the patients were divided into two groups: one group included 49 patients who received the combined AGT 100 mg losartan daily in combination with Lodoz (5 mg bisoprolol + hydrochlorothiazide 6.25 mg), 2 group consisted of 45 women on combination therapy — ramipril 10,0 mg per day and lodoz. **Results.** After 12 weeks of therapy in all patients there was a reduction in blood pressure to the target level. Side and adverse effects during the observation period was not revealed. In the initial state, the decline in GFR was detected in 12 (24%) women of group 1 and in 12 (27%) patients 2 groups. Indicators GFR calculated by the two methods during treatment was not significantly changed. Increased rates of microalbuminuria at baseline in both groups decreased significantly. **Conclusion.** Combination therapy with ramipril or losartan in combination with lodoz through 12 weeks of treatment in 100% of women led to the normalization of blood pressure, 76% — to reduce microalbuminuria, which can be regarded as a manifestation of the nephroprotective effect of selected antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, women, perimenopausal, microalbuminuria, glomerular filtration rate, combined antihypertensive therapy.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных проблем здравоохранения большинства стран мира, в том числе и России. Так, распростра-

ненность АГ на территории Российской Федерации, по данным последних 5 лет, составляет примерно 40% среди лиц в возрасте 45–55 лет и имеет

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Брыткова Яна Валерьевна, к.м.н., докторант кафедры внутренних болезней с/ф ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Гомова Ирина Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней с/ф ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Татарина Ольга Васильевна, ассистент кафедры внутренних болезней с/ф ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с/ф ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

стойкую тенденцию к увеличению [1, 2]. При этом до 40-летнего возраста АГ чаще встречается у мужчин, а после 50 лет — у женщин, что, прежде всего, обусловлено гормональными изменениями перименопаузального периода, выражающимися в естественном дефиците женских половых гормонов [3]. Доказано, что гормональный дисбаланс в перименопаузе играет существенную роль в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой систем (САС), в развитии инсулинорезистентности, висцерального ожирения, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции, играющих существенную роль в развитии АГ в этом периоде [4]. Рассматривая роль РААС в патогенезе АГ, необходимо подчеркнуть, что ключевой гормон РААС — ангиотензин II имеет большое самостоятельное значение в повреждении органов-мишеней, способствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и развитию других ассоциированных с АГ нарушений. Так, гиперактивация РААС приводит к поражению почечных клубочков и постепенному развитию гломерулосклероза, в свою очередь, нефропатия существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля артериального давления (АД) [5]. Естественно, что раннее и эффективное лечение АГ предупреждает формирование почечной дисфункции, замедляет ее прогрессирование и даже может способствовать обратному развитию нефропатии. В этом отношении антигипертензивные препараты, главной мишенью которых является РААС, могут существенно влиять на данные патологические процессы, замедляя и даже полностью компенсируя их, что было отмечено в ряде мультицентровых рандомизированных клинических исследований [6–10].

Вместе с тем стратегия лечения АГ определяется в настоящее время комплексным подходом, который подразумевает не только коррекцию факторов риска, но и назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), поскольку четко продемонстрировано, что на монотерапию отвечают лишь около 50% больных с АГ 1–2-й степени. В современной медицине для рационального лечения часто используются фиксированные комбинированные препараты, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы [11–13]. Рациональная комбинация лекарственных средств позволяет воздействовать на многие звенья патогенеза АГ, обеспечивая не только снижение АД до целевого уровня, но и положительно влияя на метаболические процессы, органопротекцию и коррекцию модифицируемых фак-

торов риска, кроме того рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения препарата один раз в сутки.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния почек у пациенток с АГ в перименопаузальном периоде на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Простое открытое сравнительное исследование.

Место и время проведения

Терапевтические отделения и поликлиника ГКБ №71 Департамента здравоохранения г. Москвы в период с января 2010 по ноябрь 2013 г.

Участники исследования

Под наблюдением находились 94 женщины с АГ в перименопаузальном периоде, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, у которых на основании комплексного клинико-инструментального обследования была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I–II стадии, 1–2-й степени [11]. Возраст пациенток был в диапазоне 49–54 лет. Медиана возраста (25%; 75%) составила 51,0 (47,0; 53,0) г. и дебют АГ приходился на перименопаузальный период. Длительность заболевания составила $2,1 \pm 0,39$ лет. По рекомендациям The Stages of Reproductive Aging Workshop +10 [15] перименопаузой считали периоды времени с момента изменения длины последовательных циклов, аменорею длительностью более 60 дней в течение 1–3 лет и 1 год после окончания последней менструации.

Отбор пациенток для исследования проводился согласно критериям включения/невключения.

Критерии включения в исследование:

1. согласие пациентки на участие в исследовании, в том числе согласие подвергаться необходимым обследованиям, а также согласие на использование результатов исследования при публикации научных работ (без указания персональной информации);

2. пациентки в перименопаузальном периоде жизни;

3. подтвержденная АГ.

Критерии неключения в исследование:

1. вторичная (симптоматическая) АГ;

2. гипертоническая болезнь III стадии;

3. артериальная гипертония длительностью более 5 лет;

4. наличие сопутствующей патологии (злокачественные онкологические заболевания, заболевания крови, значительные нарушения функции пе-

чени и почек, декомпенсация кровообращения, психические заболевания или дисциркуляторная энцефалопатия любой степени, пороки развития внутренних органов, в том числе врожденные и приобретенные пороки сердца, эндокринологические заболевания, включая сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, туберкулез, склонность к бронхоспазму (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), язвенная болезнь;

5. наличие у пациентки острого заболевания, обострения хронического заболевания в период исследования или иного состояния, ограничивающего ее участие в исследовании;

6. наличие алкогольной или иной зависимости;

7. беременность;

8. гемодинамически значимые стенозы общей сонной артерии и ее ветвей;

9. пациентки, получающие адекватную терапию антигипертензивными препаратами до включения в исследование.

Инструментальное обследование

У всех пациенток помимо офисного измерения АД осуществляли суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате CardioTens (Meditech Ltd, Венгрия). Регистрацию АД осуществляли с интервалом в 15 минут в период бодрствования (с 7 до 23 ч) и 30 минут в период сна (с 23 до 7 ч). Анализировали следующие показатели: средние цифры систолического и диастолического АД в дневные (САДд, ДАДд) и ночные (САДн, ДАДн) часы, максимальное систолическое (САДм) и диастолическое (ДАДм) АД, временной гипертензивный индекс систолического (САДвр) и диастолического (ДАДвр) АД, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Лабораторные исследования

Всем пациенткам в сыворотке крови, взятой утром натощак из локтевой вены, иммуноферментным методом определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (референсные значения для постменопаузы 19,30–100,60 мМЕ/мл, для фолликулярной фазы репродуктивного периода 1,37–9,90 мМЕ/мл) и эстрадиола (референсные значения для постменопаузы < 73 пмоль/л, для фолликулярной фазы репродуктивного периода 68–1269 пмоль/л). Уровень креатинина определяли с помощью автоматического анализатора KONE ULTRA (норма 53–97 мкмоль/л). Функциональную способность почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по двум формулам:

- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [15], $СКФ = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$ (мл/мин/1,73 м²) (для женщин резуль-

тат умножался на 0,742);

- СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [16], для белых женщин, у которых уровень креатинина крови составляет $\geq 0,7$ мг/100 мл – $СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст, годы}} \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл} / 0,7)^{-0,328}$, для белых женщин, у которых уровень креатинина крови составляет $> 0,7$ мг/100 мл – $СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст, годы}} \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл} / 0,7)^{-1,21}$.

Нормой для женщин считали $СКФ = 88–128$ мл/мин/1,73 м².

Определение микроальбуминурии (МАУ) проводили на аппарате NemoCue Albumin 201 методом иммунохимической реакции. В качестве анализируемого образца использовали первую утреннюю мочу. Через 90 секунд прибор выводил результат на дисплей в мг/л с указанием порядкового номера, даты и времени измерения. Оценку показателя до лечения и на фоне лечения проводили трижды, в качестве статистических значений из трех проб приведен средний результат. По условию метода нормой МАУ считали <20 мг/л.

Терапия

До включения в исследования 57% обследуемых знали о наличии у них АГ и эпизодически принимали антигипертензивные препараты: ингибиторы АПФ (25 чел., 26%), β-адреноблокаторы (15 чел., 16%), блокаторы кальциевых каналов (7 чел., 8%) или комбинацию препаратов – ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы (22 чел., 23%), ингибиторы АПФ и диуретик (12 чел., 13%), нередко лечение проводили курсами, с перерывами, в течение последних 2–3-х недель никто из обследованных не получал лечение антигипертензивными препаратами.

После обследования пациенткам назначали: в 1-й группе лозартан 50–100 мг в сутки, а во 2-й группе рамиприл 5,0–10,0 мг в сутки в зависимости от уровня АД. Пациентки, у которых уровень целевого АД был достигнут на монотерапии, исключены из данного исследования. Остальным при неэффективности монотерапии через 6 недель к лечению добавляли комбинированный препарат, содержащий бисопролол 5 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг однократно утром. Через 12 недель наблюдения и коррекции АД до рекомендуемого уровня титрованием доз антигипертензивных препаратов в 1-ю группу были включены 49 пациенток, которые получали комбинированную антигипертензивную терапию лозартаном 100 мг в сутки в сочетании с бисопрололом 5 мг и гидрохлортиазидом 6,25 мг; 2-ю группу – 45 женщин на комбинированной терапии

рамиприлом 10,0 мг в сутки в сочетании с бисопрололом 5 мг и гидрохлортиазидом 6,25 мг.

Контроль АД и самочувствие пациенток оценивали еженедельно, все лабораторные и инструментальные обследования осуществляли до лечения и через 12 недель комбинированной трехкомпонентной терапии.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При непараметрическом распределении для сравнения результатов двух независимых групп использовали тест Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых групп – непараметрический тест Вилкоксона. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование все пациентки были в перименопаузальном периоде, что подтверждалось клиническими данными и оценкой уровня половых гормонов. Клинически у всех женщин выявляли изменения характера менструального цикла, характерные для перименопаузы или прекращение менструаций длительностью до 1 года. У 38% пациенток перименопаузальный пе-

риод сопровождался нейровегетативными кризисами. Эти клинические проявления перименопаузы соответствовали уровню гормонов, который был сопоставим в обеих группах обследуемых. Так, ФСГ практически у всех пациенток (97%) был повышен и соответствовал постменопаузальным значениям, в то же время содержание эстрадиола было снижено и у 72% пациенток соответствовало референсным значениям репродуктивного периода (табл. 1). У большинства женщин имела место избыточная масса тела (78%) и ожирение I степени (13%), в то время как нормальная масса тела встречалась лишь в 9% случаев (табл. 1).

Оценка параметров СМАД на момент включения в исследование у 7% женщин свидетельствовала о наличии АГ 1-й степени, у 89% пациенток была АГ 2-й степени. При этом достоверных различий по всем анализируемым параметрам между группами на различной комбинированной терапии выявлено не было. На фоне антигипертензивной терапии в обеих группах все показатели СМАД нормализовались к концу периода наблюдения (табл. 2).

При первичном обследовании у 79 (84%) пациенток обеих групп была выявлена МАУ. Нормализация АД сопровождалась положительными изме-

Таблица 1

Антропометрические показатели и гормональный статус обследованных пациенток

Показатели	1-я группа (n = 49)	2-я группа (n = 45)
Возраст, г	51,0 (47,5;54,0)	50,0 (46,0;53,0)
ИМТ, кг/м ²	26,5 (24,0;36,0)	27,0 (25,0;33,0)
ФСГ, мМЕ/мл	49,5 (15,9;51,7)	52,6 (14,9;60,4)
Эстрадиол, пмоль/л	70,4 (40,3;88,0)	77,2 (42,6;90,3)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%;75%), p во всех случаях $>0,05$.

Таблица 2

Показатели офисного АД и СМАД у женщин в группах до начала антигипертензивной терапии и через 12 недель на фоне лечения (Ме (25%;75%))

Показатели	1-я группа (n = 49)		2-я группа (n = 45)	
	до лечения	через 12 недель на фоне лечения	до лечения	через 12 недель на фоне лечения
САДвр, %	89,0 (75,0;100,0)	22,0 (14,0;27,0)*	96,0 (84,0;100,0)	27,0 (18,0;29,0)*
ДАДвр, %	90,0 (78,0;100,0)	18,0 (10,0;25,0)*	89,0 (79,0;100,0)	20,0 (13,0;22,0)*
САДд, мм рт.ст.	165,0 (155,5;172,0)	120,0 (115,0;123,0)*	162,0 (152,0;174,0)	123,0 (119,0;129,0)*
ДАДд, мм рт.ст.	88,0 (84,0;100,0)	72,5 (70,0;79,0)*	94,0 (90,0;106,0)	80,0 (74,0;82,0)*
САДн, мм рт.ст.	138,5 (130,0;149,0)	106,5 (102,0;112,0)*	140,0 (131,0;146,0)	110,0 (105,0;116,0)*
ДАДн, мм рт.ст.	89,0 (79,0;96,0)	66,5 (65,0;73,0)*	90,0 (85,0;99,0)	68,0 (65,0;70,0)*
САДм, мм рт.ст.	189,0 (162,0;196,0)	145,0 (132,0;147,0)*	187,0 (162,0;190,0)	148,0 (135,0;150,0)*

Окончание на стр. 14

Показатели	1-я группа (n = 49)		2-я группа (n = 45)	
	до лечения	через 12 недель на фоне лечения	до лечения	через 12 недель на фоне лечения
ДАДм, мм рт.ст.	112,5 (96,0;118,0)	85,0 (83,0;87,0)*	110,0 (92,0;115,0)	90,0 (83,0;94,0)*
ЧСС ср, уд./мин.	90,0 (86,0;94,0)	82,0 (78,0;91,0)*	92,0 (89,0;96,0)	77,0 (72,0;79,0)*
Офисное САД/ДАД, мм рт.ст.	150,0 (145,0;155,0)/90,0 (90,0;100,0)	120,0 (110,0;130,0)/80,0 (70,0;80,0)*	150,0 (145,0;155,0)/90,0 (90,0;100,0)	120,0 (110,0;130,0)/80,0 (70,0;80,0)*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до лечения в соответствующих группах.

нениями со стороны почек. В результате 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии отмечено достоверное снижение уровня МАУ (рис. 1). При этом в 1-й группе величина МАУ достигла нормативных значений (<20 мг/л) у 32 пациенток (65%), во 2-й группе – у 39 женщин (86%).

Исходно сниженная СКФ была зарегистрирована у 12 (24%) женщин 1-й группы и у 12 (27%) пациенток 2-й группы (табл. 3). Лечение не изменяло значимо величину СКФ в обеих группах.

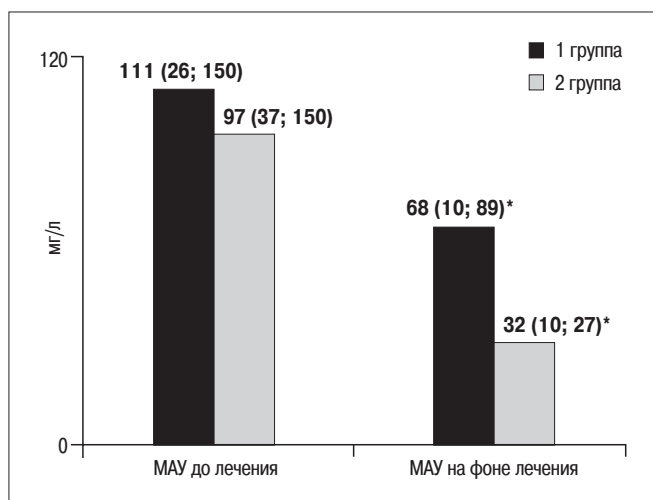


Рисунок 1. МАУ до лечения и через 12 недель после лечения в группах обследованных (мг/л)

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до лечения в соответствующих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование ставило своей целью изучение функционального состояния почек у пациенток с АГ в перименопаузальном периоде на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Оценка гормонального статуса подтвердила наличие перименопаузального периода у обследованных пациенток и полученные нами значения гормонов согласуются с результатами других авторов, которые также отметили, что в перименопаузальном периоде гормональный фон флюктуирует: при высоком содержании ФСГ часто встречаются высокие уровни эстрадиола, обусловленные одновременным ростом нескольких фолликулов или персистенцией одного [17]. Большинство обследованных женщин имели повышение массы тела, что может быть отчасти обусловлено изменением гормонального фона в этот период жизни женщин. В частности, снижение продукции эстрогенов, и на этом фоне относительное преобладание андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов, способствует повышению массы тела.

У большинства пациенток исходно имела место МАУ, что говорит о вовлечении почек в патологический процесс, поскольку в настоящее время МАУ рассматривается как ранний маркер их нарушения. При этом оказалось, что хотя у пациенток имела место невысокая степень повышения АД и незна-

Таблица 3

Показатели СКФ по формулам MDRD и СКД-EPI у женщин в группах до начала антигипертензивной терапии и через 12 недель на фоне лечения

Показатели	1-я группа (n = 49)		2-я группа (n = 45)	
	до лечения	через 12 недель на фоне лечения	до лечения	через 12 недель на фоне лечения
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	88 (78;103)	90 (78; 101)	85 (75;103,5)	85 (78;100)
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	77 (69;92)	82 (68; 100)	75 (66;90)	77 (68;99)

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до лечения в соответствующих группах.

чительный «стаж» заболевания ($2,1 \pm 0,39$ г.), но МАУ зарегистрирована у подавляющего большинства обследованных. Известно, что увеличение экскреции альбумина с мочой отражает глобальную дисфункцию гломерулярных эндотелиоцитов и нарушение межклеточных взаимодействий в капиллярных петлях почечных клубочков [18, 19]. В исследовании HOPE было показано, что МАУ строго ассоциирована с риском развития клинических проявлений ИБС, смертью и развитием сердечной недостаточности. Так, риск возникновения инсульта у больного ГБ без МАУ составляет 4,9%, при присоединении МАУ этот показатель увеличивается до 7,3%, при развитии гипертрофии левого желудочка – с 13,8 до 24%, а ИБС – с 22,4 до 31% [20].

Способность препаратов, блокирующих РААС, улучшать функциональное состояние почек, была продемонстрирована во многих клинических исследованиях. Так, в исследовании AIPRI (1996) было показано, что беназеприл замедляет прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с нарушением функции почек различного генеза и существенно снижает уровень АД и протеинурии [6].

По данным проспективного рандомизированного исследования AASK антигипертензивная терапия рамиприлом приводила к более медленному, по сравнению с амлодипином, прогрессированию почечной недостаточности у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией [7]. Аналогичные данные получены в исследовании ESPERAL: у пациентов с нарастающей хронической почечной недостаточностью (ХПН) и АГ фозиноприл существенно замедлял прогрессирование ХПН по сравнению с нифедипином [8]. В рандомизированном исследовании IRMA II доказано ренопротективное действие ирбесартана, которое проявлялось нормализацией экскреции альбумина с мочой и предотвращением развития микроальбуминурии у пациентов с АГ [9]. В многократно цитируемом исследовании LIFE было показано, что лозартан эффективнее ателолола снижал риск альбуминурии у пациентов с ГБ II стадии и сахарным диабетом 2 типа [10]. Результаты исследования PREVENT IT продемонстрировали не только значительный гипотензивный эффект фозиноприла – достоверное снижение систолического (на 5,1 мм рт. ст.) и диастолического (на 4,3 мм рт. ст.) АД, но и уменьшение уровня МАУ на 33,5% от исходного уже через 4 недели от начала лечения. Устранение отрицательных эффектов ангиотензина II с помощью блокаторов рецепторов II типа также приводит к значительному снижению экскреции с мочой альбуминов, что было продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях [21].

Вместе с тем следует подчеркнуть, что несмотря на повышение уровня МАУ содержание креатинина в обеих группах было сопоставимым и не выходило за пределы нормальных величин. Однако диагностическая ценность креатинина зависит от многих параметров: мышечной массы (у женщин креатинин на 15% ниже), диеты (у вегетарианцев уровень креатинина ниже), приема некоторых лекарств и др. факторов. Расчет же СКФ является гораздо более чувствительным для оценки функционального состояния почек, чем сывороточный креатинин. Традиционно до недавнего времени для расчета СКФ использовали формулу MDRD. Сравнительные исследования показали высокую надежность этой формулы: более чем в 90% случаев отклонения результатов расчета по формуле MDRD не превышали 30% от показателей измеренной СКФ. Только в 2% случаев ошибка превышала 50%.

По мнению многих исследователей, основным недостатком формулы MDRD является низкая точность расчета СКФ у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. Так, при скрининговом тесте было установлено, что использование формулы MDRD завышает количество пациентов с хроническими заболеваниями почек, кроме того до сих пор не установлена точность формулы для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22]. Поэтому в последнее время в клиническую практику был введен метод подсчета СКФ по формуле СКД-ЕПИ, который позволяет несколько снизить завышенные показатели СКФ при расчете по MDRD, что особенно важно у пациентов с начальными проявлениями нарушения функции почек [23]. Наши данные согласуются с мнением этих исследователей и подтверждают большую диагностическую ценность формулы СКД-ЕПИ для подсчета СКФ (табл. 3). Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений и смерти, а также повторных осложнений у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 25].

Существенных изменений СКФ, рассчитанной двумя методами, через 12 недель на фоне приема антигипертензивных препаратов не произошло (табл. 3), хотя, как уже было показано в данной работе и опубликовано ранее, уровень МАУ достоверно снижался [26]. Это не противоречит этапности патофизиологических механизмов поражения почек при АГ – азотовыделительная функция нарушается на более поздних стадиях заболевания,

когда наблюдается уменьшение количества функционирующих нефронов, и, как следствие — снижение СКФ. Таким образом, адекватная комбинированная антигипертензивная терапия, одним из компонентов которой является ингибитор РААС, позволяет не только эффективно снижать АД, но и уменьшать выраженность поражения органов-мишеней у женщин с дебютом гипертонической болезни в перименопаузальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 4: 45–50.
- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(4): 101–4.
- Сметник В.П. Критерии репродуктивного старения женщин *Consilium medicum*. 2013; 6: 7–8.
- Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения. М: Ньюдиамед, 2006. 254 с.
- Griffin K.A., Bidani A.K. Progression of renal disease: renoprotective specificity of rennin-angiotensin system blockade. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(5): 1054–65.
- Maschio D., Alverti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334 (15): 939–45.
- Wright J.T., Bakris G.L., Greene T. et al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease Results From the AASK Trial. *JAMA*. 2002; 285 (19): 2421–31.
- Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *Hypertens*. 2001; 19(10): 1871–76.
- Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 870–8.
- Dahlof B., Devereux R., Julius S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995–1003.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК/РМОАГ (четвертый пересмотр). 2010.
- 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013 Oct; 31(10): 1925–38.
- Waeber B., Mourad J. Application in the STRATHE trial of a score system to compare the efficacy and the tolerability of different therapeutic strategies in the management of hypertension. *Vase. Health Risk Manag*. 2008; 4 (1): 249–52.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012; 19(4): 387–95.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130(6): 461–70.
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604–12.
- de Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16(2): 203–4.
- Haroun M.K., Jaar B.G., Hofman S.C. et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington county, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(11): 2934–41.
- Halbesma N., Kuiken D.S., Brantsma A.H. et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(9): 2582–90.
- Bohm M., Thoenes M., Danchin W. et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; 25(11): 2317–24.
- Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, et al. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy. *Circulation* 1997; 96(5): 1593–97.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Мухин Н.А. и др. Основные положения проекта рекомендаций по оценке функционального состояния почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 4: 8–20.
- Науэль Р.Т., Детерева О.А., Каюков И.Г. и др. К проблеме оценки величины скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2011; 15(1): 104–9.
- Научное общество нефрологов России. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Всероссийское научное общество кардиологов, научное общество нефрологов России. *Кардиоваскулярная патология и профилактика*. 2007; 7(6), Приложение 3: 77–96.
- Arbel Y., Halkin A. et al. Impact of Estimated Glomerular Filtration Rate on Vascular Disease Extent and Adverse Cardiovascular Events in Patients Without Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*. 2013 Jan 11. PII: 0828–282:1386–94.
- Брыткова Я.В., Гомова И.С., Татарнинова О.В., Стрюк Р.И. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы и почек у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе

на фоне антигипертензивной терапии. Медицинский совет 2013; 2: 34–40.

REFERENCES

1. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterialnaya gipertoniya: rasprostranennost, osvedomlennost, priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost lecheniya sredi naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2006; 4: 45–50.
2. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Gendernye razlichiya kardiovaskulyarnoy patologii Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012; 11(4): 101–4.
3. Smetnik V.P. Kriterii reproduktivnogo stareniya zhenshin Consilium medicum. 2013; 6: 7–8.
4. Gogin E.E., Gogin G.E. Gipertonicheskaya bolezn i assotsiirovannyye boleznii sistemyi krovoobrascheniya. M: Nyudiamed, 2006. 254 s.
5. Griffin K.A., Bidani A.K. Progression of renal disease: renoprotective specificity of rennin-angiotensin system blockade. J Am Soc Nephrol. 2006; 1(5): 1054–65.
6. Maschio D., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med. 1996; 334 (15): 939–45.
7. Wright J.T., Bakris G.L., Greene T. et al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease Results From the AASK Trial. JAMA. 2002; 285 (19): 2421–31.
8. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. Hypertens. 2001; 19(10): 1871–76.
9. Parbing H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345(12): 870–8.
10. Dahlöf B., Devereux R., Julius S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol Lancet. 2002; 359(9311): 995–1003.
11. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations GFCF / RMOAG (fourth revision). 2010.
12. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013 Oct; 31(10): 1925–38.
13. Waeber B., Mourad J. Application in the STRATHE trial of a score system to compare the efficacy and the tolerability of different therapeutic strategies in the management of hypertension. Vase. Health Risk Manag. 2008; 4 (1): 249–52.
14. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012; 19(4): 387–95.
15. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130(6): 461–70.
16. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150(9): 604–12.
17. de Villiers T. J., Gass M. L. S., Haines C. J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2013; 16(2): 203–4.
18. Haroun M.K., Jaar B.G., Hofman S.C. et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington county, Maryland. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(11): 2934–41.
19. Halbesma N., Kuiken D.S., Brantsma A.H. et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(9): 2582–90.
20. Böhm M., Thoenes M., Danchin W. et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. J Hypertens. 2007; 25(11): 2317–24.
21. Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, et al. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy. Circulation 1997; 96(5): 1593–97.
22. Moiseev V.S. Osnovnyie polozeniya proekta rekomendatsiy po otsenke funktsionalnogo sostoyaniya pochk / V. S. Moiseev, Zh. D. Kobalava, N. A. Muhin i dr. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 4: 8–20.
23. Nauel R.T., Detereva O.A., Kayukov I.G. i dr. K probleme otsenki velichinyi skorosti klubochkovoy filtratsii u patsientov s hronicheskoy boleznju pochk. Nefrologiya. 2011; 15(1): 104–9.
24. Nauchnoe obschestvo nefrologov Rossii. Funktsionalnoe sostoyanie pochk i prognozirovaniye serdechno-sosudistogo riska. Vserossiyskoe nauchnoe obschestvo kardiologov, nauchnoe obschestvo nefrologov Rossii Kardiovaskulyarnaya patologiya i profilaktika. 2007; 7(6), Prilozhenie 3: 77–96.
25. Arbel Y., Halkin A. et al. Impact of Estimated Glomerular Filtration Rate on Vascular Disease Extent and Adverse Cardiovascular Events in Patients Without Chronic Kidney Disease. Can J Cardiol. 2013 Jan 11. PII: 0828-282: 1386–94.
26. Brytkova Ya.V., Gomova I.S., Tatarinova O.V., Stryuk R.I. Funktsionalnoe sostoyanie simpatiko-adrenalovoy sistemyi i pochk u zhenshin s arterialnoy gipertoniey v perimenopauze na fone antigipertenzivnoy terapii. Meditsinskiy sovet. 2013; 2: 34–40.

Статья поступила 14.11.2013. Принята к печати 12.05.2014.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЕЕ СВЯЗЬ С ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

О.В. Цыганкова¹, Д.Ю. Платонов², К.Ю. Николаев^{3,4}, З.Г. Бондарева¹, Ю.И. Рагино³, Л.Д. Латынцева³, Ю.С. Екимова^{3,4}, Т.А. Костюк²

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск, Россия

² ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Минздрава России», Тверь, Россия

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

⁴ ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Обследованы 245 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 35–65 лет, перенесшие в прошлом инфаркт миокарда. Субдепрессия (50–59 баллов по шкале Зунга) выявлена у 24,0% мужчин и 41,2% женщин ($p = 0,006$). В многофакторном пошаговом логистическом регрессионном анализе самостоятельную статистически значимую связь с наличием субдепрессии имели такие социально-экономические и демографические факторы, как отсутствие семьи (отношение шансов (ОШ) 3,8), отсутствие профессиональной занятости (ОШ 2,9), низкий уровень дохода (ОШ 2,4), больший возраст (ОШ 2,3) и женский пол (ОШ 1,8). При оценке вероятности выявления субдепрессии женский пол продемонстрировал позитивное мультипликативное взаимодействие с возрастом и указанными социально-экономическими характеристиками, включая более низкий уровень образования. Учет выявленных закономерностей может быть полезным для своевременной коррекции субдепрессии в наиболее уязвимых подгруппах пациентов.

Ключевые слова: субдепрессия, женщины, мужчины, демографические и социально-экономические факторы, ишемическая болезнь сердца.

Prevalence of subdepression in patients with chronic coronary heart disease and its association with demographic and socio-economic factors

O.V. Tsygankova¹, D.Yu. Platonov², K.Yu. Nikolaev^{3,4}, Z.G. Bondareva¹, Yu.I. Ragino³, L.D. Latyntseva³, Yu.S. Ekimova^{3,4}, T.A. Kostyuk²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia,

² Tver State Medical Academy, Tver, Russia,

³ Institute of Internal and Prevention Medicine of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia,

⁴ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Were examined 245 outpatients of both sexes aged 35–65 years who have had a myocardial infarction in the past. Subdepression (50–59 scores on the Zung) was detected in 24.0% of men and 41.2% of women ($p = 0.006$). In a multivariate stepwise logistic regression analysis, independent significant association with the presence of subdepression had such socio - economic and demographic factors, such as lack of family (odds ratio (OR) 3.8), the lack of professional employment (OR 2.9), low income (OR 2.4), older age (OR = 2.3) and female gender (OR = 1.8). In assessing the probability of detecting subdepression female showed positive multiplicative interaction with age and these socio-economic characteristics, including lower levels of education. Accounting revealed regularities can be useful for timely correction subdepression the most vulnerable subgroups patients.

Key words: subdepression, women, men, demographic and socioeconomic factors, coronary heart disease.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Цыганкова Оксана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России. Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52, тел.: (983) 323-95-81

Платонов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО «ТГМА» Минздрава России, главный кардиолог Министерства здравоохранения Тверской области. Адрес: 170100, Тверь, ул. Советская, 4, тел.: (4822) 32-17-79

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии ФГБУ «НИИ ТПМ» СО РАМН. Адрес: 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1; 630090 г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Бондарева Зоя Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России. Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Отличительной особенностью России является то, что на фоне высокой частоты традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительное влияние на здоровье населения оказывают различные психосоциальные факторы [1, 2, 3]. Так, по результатам национальной программы КОМПАС, депрессивные расстройства встретились у 46% пациентов, обратившихся по разным поводам к терапевтам, кардиологам и неврологам [4].

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов по профилактике ССЗ у женщин [5], скрининг в отношении депрессивных расстройств личности показан всем женщинам, страдающим ишемической болезнью сердца (ИБС).

Целью нашей работы было изучение гендерных аспектов субдепрессии у пациентов с хронической ИБС (ХИБС). В данной статье приводятся результаты анализа распространенности субдепрессии и ее связей с демографическими и социально-экономическими факторами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования. Исследование носило обсервационный одномоментный клинико-эпидемиологический характер и проводилось в соответствии с принципами и положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1984–1996 гг.), Национального стандарта РФ ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и Приказа МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в РФ». Протокол исследования, информация для больных с письменной формой согласия на участие в исследовании были обсуждены и одобрены на заседании комитета по этике при ГОУ ВПО НГМУ Минздрава РФ (протокол №39 от 29 декабря 2011 г.). Больные, удовлетворяющие критериям включения/исключения, включались в исследование только после получения о нем полной информации

и подписания информированного согласия в двух экземплярах.

Характеристика пациентов

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие ХИБС с верифицированным диагнозом инфаркта миокарда давностью более одного месяца; возраст от 35 до 65 лет; нахождение под наблюдением врача-кардиолога амбулаторно-поликлинического звена; подписание информированного согласия.

Критериями исключения служили: острые формы ИБС; любые острые патологические состояния и обострения хронических заболеваний; тяжелые хронические коморбидные состояния, способные существенно отразиться на психоэмоциональном состоянии пациентов.

Обследование пациентов. На амбулаторном этапе пациентам проводились: развернутое общеклиническое обследование, включавшее физические, лабораторные и инструментальные методы для всесторонней оценки кардиального статуса; тестирование по опроснику Зунга для выявления расстройств настроения; опрос с целью оценки основных демографических и социально-экономических характеристик – семейного статуса, уровня образования, наличия профессиональной занятости, уровня дохода.

Статистическая обработка. Обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS 20,0 для Windows с использованием стандартных статистических программ. Уровень статистической значимости (α -ошибки) всех статистических тестов был принят за 0,05. Отношения шансов (ОШ), рассчитанные на основании коэффициентов логистической регрессии, представлялись с 95% доверительными интервалами (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 245 пациентов (127 мужчин и 118 женщин) 35–65 лет (медиана возраста 55 лет). Обследование пациентов с помощью опросника Зунга показало, что из 127 мужчин у 92 (72,4%) не отмечалось снижения настро-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рагино Юлия Игоревна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ ТПМ» СО РАМН. Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ ТПМ» СО РАМН. Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Екимова Юлия Сергеевна, научный сотрудник ФГБУ «НИИ ТПМ» СО РАМН. Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1; 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Костюк Татьяна Александровна, ассистент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО «ТГМА» Минздрава России. Адрес: 170100, Тверь, ул. Советская, 4

ния (<50 баллов по шкале Зунга), у 29 (22,8%) имелись признаки субдепрессии (от 50 до 59 баллов), а у 6 (4,7%) настроение было снижено значительно (60 и более баллов). Среди 118 опрошенных женщин соответствующие цифры составили 60 (50,8%), 42 (35,6%) и 16 (13,6%). В соответствии с поставленной целью в последующий анализ были включены только те пациенты, у которых не было отмечено явной депрессии (значительное и глубокое снижение настроения по шкале Зунга), то есть 121 мужчина и 102 женщины. У мужчин давность инфаркта миокарда распределилась следующим образом: до 6 месяцев – 27,3% случаев, 6–11 месяцев – 24,0%, 12–23 месяца – 28,9%, ≥24 месяцев – 19,8%; у женщин – 35,3%, 44,1%, 14,3% и 5,9% соответственно. У 24,0% мужчин и у 17,6% женщин в анамнезе отмечались повторные инфаркты миокарда. Стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК) имела место у 39,7% мужчин и 55,9% женщин, III ФК у 24,8% и 26,5% обследованных; у 35,5% мужчин и у 17,6% женщин на момент обследования ангинозные боли отсутствовали. Чрескожное коронарное вмешательство (давностью не менее 1 мес) было проведено у 53,0% мужчин и 30,4% женщин.

Распределение переменных, характеризующих социально-экономический статус пациентов, приведено в табл. 1. Оказалось, что субдепрессия (так

Таблица 1

Характеристики социально-экономического статуса пациентов с ХИБС, не имеющих явной депрессии, в зависимости от пола

Переменные, подгруппы	Мужчины N = 121	Женщины N = 102	p
Семейный статус семья есть семьи нет	105 (86,8%) 16 (13,2%)	74 (72,5%) 28 (27,5%)	<0,001
Доход ≥медианы <медианы	92 (76,0%) 29 (24,0%)	48 (47,1%) 54 (52,9%)	<0,001
Профессиональная занятость работа есть работы нет	91 (75,2%) 30 (24,8%)	33 (32,4%) 69 (67,6%)	<0,001
Образование высшее, неполное высшее среднее, среднее специальное	41 (33,9%) 80 (66,1%)	30 (29,4%) 72 (70,6%)	0,564

Примечание: данные представлены в виде абс. числа пациентов в группе и относительного – (%). P – достоверность различий между мужчинами и женщинами, получено из точного теста Фишера.

же как и более выраженные расстройства настроения) существенно чаще выявлялась у женщин – в 41,2% против 24,0% у мужчин (p = 0,006) (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления субдепрессии у пациентов с ХИБС и ее связь с демографическими и социально-экономическими факторами

Переменные, подгруппы	Мужчины N = 121	Женщины N = 102	Сравнение полов: ОШ жен/муж (95% ДИ)	P
	Частота субдепрессии			
Общая группа	24,0%	41,2%	2,22 (1,25–3,94)	0,006
Возраст				
35–55 лет	20,3%	22,2%	1,12 (0,45–2,75)	0,822
56–65 лет	27,4%	62,5%	4,41 (1,97–9,90)	<0,001
P ₁	0,400	< 0,001		
ОШ 56–65/35–55(ДИ)	1,48 (0,64–3,44)	5,83 (2,45–13,9)		
Семейный статус				
семья есть	21,0%	23,5%	1,16 (0,52–2,58)	0,836
семьи нет	43,8%	58,8%	1,84 (0,59–5,71)	0,390
P ₁	0,047	< 0,001		
ОШ нет/есть (ДИ)	2,93 (1,03–8,33)	4,65 (1,98–10,9)		
Доход				
<медианы	33,3%	55,0%	2,44 (1,19–5,03)	0,019
≥медианы	12,7%	21,4%	1,87 (0,63–5,52)	0,281
P ₁	0,010	0,001		
ОШ </≥медианы (ДИ)	3,42 (1,34–8,77)	4,48 (1,83–11,0)		

Окончание таблицы 2 на стр. 21

Переменные, подгруппы	Мужчины N = 121	Женщины N = 102	Сравнение полов: ОШ жен/муж (95% ДИ)	P
	Частота субдепрессии			
Профессиональная занятость работа есть работы нет	20,9% 33,3%	9,1% 56,5%	0,38 (0,10–1,38) 2,60 (1,06–6,37)	0,184 0,049
P ₁	0,217	<0,001		
ОШ нет/есть (ДИ)	1,89 (0,76–4,72)	14,1 (3,62–47,6)		
Образование высшее среднее	17,1% 27,7%	20,0% 50,0%	1,21 (0,36–4,07) 2,64 (1,34–5,18)	0,766 0,005
P ₁	0,263	0,007		
ОШ средн./высш. (ДИ)	1,84 (0,71–4,76)	4,00 (1,46–11,0)		

Примечание: P – достоверность различий в частоте субдепрессии между мужчинами и женщинами в соответствующих стратах социально-экономических факторов, P₁ – достоверность различий в частоте субдепрессии между стратами социально-экономических факторов отдельно для мужчин и женщин. Значение P получено из точного теста Фишера.

Для проведения возрастного анализа мужчины и женщины были разбиты на две группы с учетом медианы распределения: от 35 до 55 лет и старше 55. Было установлено, что среди мужчин частота субдепрессии в старшей возрастной группе была несколько выше в сравнении с младшей – 27,4% против 20,3%, но различие было статистически незначимым ($p = 0,400$); у женщин возрастные различия частоты субдепрессии были более существенными – 62,5% в старшей и 22,2% в младшей возрастных группах ($p < 0,001$). Анализ также показал, что, если в младших возрастных группах шансы обнаружения субдепрессии у мужчин и женщин почти не различались, в старших, напротив, они были существенно выше среди женщин – в 4,4 раза.

Как у мужчин, так и у женщин были выявлены однотипные статистически значимые ассоциации частоты субдепрессии с семейным статусом и доходом (табл. 2). Так, при наличии семьи частота субдепрессии у мужчин составила 21,0%, а при ее отсутствии – 43,8% ($p = 0,047$); среди женщин соответствующие показатели различались еще более заметно – 23,5% против 58,8% ($p = 0,001$). Таким образом, если шансы выявления субдепрессии у мужчин и женщин при условии наличия семьи почти не различались, то в случае ее отсутствия были выше у женщин в сравнении с мужчинами на 84%, что, однако, не достигало уровня статистической значимости. Более высокий доход, так же как и наличие семьи, ассоциировался с меньшей распространенностью субдепрессии: у мужчин она составила 12,7% при доходе выше медианы против 33,3% при более низком доходе ($p = 0,010$); у женщин – соответственно 21,4% против 55,0% ($p = 0,001$). Важно отметить, что в подгруппах с более высоким

доходом шансы обнаружения субдепрессии у женщин были выше, чем у мужчин только на 87% (что было статистически незначимо), тогда как при более низких доходах – выше среди женщин уже в 2,4 раза ($p = 0,019$).

Связь субдепрессии с такими переменными, как профессиональная занятость и уровень образования (в сравнении с переменными семейного статуса и дохода) имела еще более выраженную зависимость от гендерного фактора. Так, среди мужчин были отмечены лишь статистически недостоверные тенденции к меньшей частоте субдепрессии при условиях профессиональной занятости и более высокого уровня образования: 20,9% при наличии и 33,3% при отсутствии профессиональной занятости ($p = 0,217$); 17,1% при более и 27,7% при менее высоком уровне образования ($p = 0,263$). В группе женщин, напротив, указанные факторы весьма существенно влияли на вероятность выявления субдепрессии: в случае профессиональной занятости пациенток частота субдепрессии составила всего лишь 9,1%, а при ее отсутствии – 56,5% ($p < 0,001$); среди более образованных женщин она выявлялась в 20,0% против 50,0% среди менее образованных ($p = 0,007$). При наличии профессиональной занятости, как и при более высоком уровне образования шансы выявления субдепрессии в зависимости от пола статистически значимо не различались. Напротив, в случае отсутствия работы и при более низком уровне образования они были приблизительно одинаково и существенно повышены у женщин (в 2,6 раза, $p = 0,049$ и $p = 0,005$, соответственно).

Таким образом, подводя промежуточный итог в данном сегменте анализа данных, следует отметить, что, с одной стороны, субдепрессия в заметно

большей степени была присуща женщинам с ХИБС (в частности, перенесшим в прошлом инфаркт миокарда), чем мужчинам, а с другой, была связана с возрастом и целым рядом социально-экономических факторов (семейный статус, доход, профессиональная занятость, уровень образования). При этом статистическая значимость и сила связи между указанными факторами и частотой субдепрессии у женщин, как правило, оказывалась существенно выше, чем у мужчин. Немаловажно отметить, что женщины в сравнении с мужчинами представлялись не только более склонными к развитию субдепрессии в целом, но и более психологически уязвимыми к негативному влиянию таких факторов, как более старший возраст, меньший уровень образования, отсутствие профессиональной занятости и меньший уровень дохода.

Учитывая множественные выявленные ассоциации между большинством вышеназванных переменных и потенциальную возможность систематической ошибки при анализе данных однофакторного анализа за счет эффекта вмешивающихся переменных (confounding), был проведен многофакторный логистический обратный пошаговый регрессионный анализ, в котором наличие или отсутствие субдепрессии было использовано в качестве зависимой бинарной переменной, а все остальные (пол, возраст, семейный статус, доход, профессиональная занятость, образование) – в качестве независимых категориальных переменных. Результаты данного анализа обобщены в *таблице 3*.

Общая формула окончательной регрессионной модели имела следующий вид:

$$P(Y=1) = 1 / [1 + \exp(3,202 - X_1 * 0,608 - X_2 * 0,852 - X_3 * 1,341 - X_4 * 0,882 - X_5 * 1,072)].$$

Ее основными характеристиками явились: чувствительность 50,7%, специфичность 86,2%,

общая точность 74,9%, R^2 по Нэйджелкерке 0,338, критерий соответствия Хосмера-Лемешова χ^2 4,196 ($df = 8, p = 0,839$).

Таким образом, в ходе многофакторного регрессионного анализа выстроилась определенная иерархия демографических и социально-экономических факторов по силе и статистической значимости их взаимосвязи с наличием субдепрессии у пациентов с ХИБС. На *рис. 1* в обобщенном виде представлена иерархия факторов, связанных с вероятностью выявления субдепрессии у пациентов с ХИБС, перенесших инфаркт миокарда. Наиболее сильной оказалась прямая связь между субдепрессией и отсутствием семьи; далее в порядке убывания величины ОШ – прямые связи с отсутствием профессиональной занятости, более низким уровнем дохода, более старшим возрастом и, наконец, с

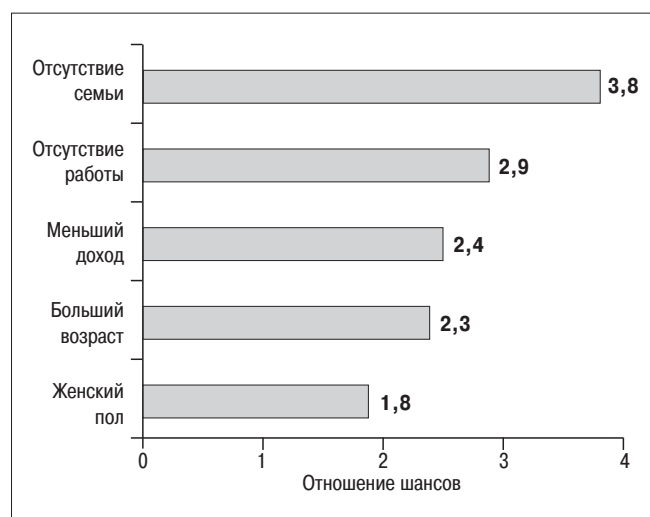


Рисунок 1. Отношения шансов наличия субдепрессии у пациентов с ХИБС в многофакторной логистической регрессионной модели в зависимости от демографических и социально-экономических характеристик

Таблица 3

Взаимосвязь субдепрессии с демографическими и социально-экономическими факторами в логистическом регрессионном анализе

Переменная	Шаг 1	Шаг 2	B	ОШ (95% ДИ)
Пол, X1	+	+	0,608	1,838 (1,114-3,028)
Возраст, X2	+	+	0,852	2,345 (1,192-4,613)
Семейный статус, X3	+	+	1,341	3,823 (1,903-7,682)
Доход, X4	+	+	0,882	2,417 (1,194-4,892)
Профессиональная занятость, X5	+	+	1,072	2,920 (1,462-5,834)
Образование, X6	+	-	-	-

Примечание. B – коэффициент регрессии.

Коды переменных: 1) Субдепрессия (Y): есть – 1, нет – 0. 2) Пол (X1): жен – 1, муж – 0. 3) Возраст (X2): 56–65 лет – 1, 35–55 лет – 0. 4) Семейный статус (X3): семьи нет – 1, семья есть – 0. 5) Доход (X4): < медианы – 1, ≥ медианы – 0. 6) Профессиональная занятость (X5): работы нет – 1, есть – 0. 7) Образование (X6): среднее – 1, выше среднего – 0.

женским полом. Самостоятельная (независимая от других факторов, включенных в модель) связь субдепрессии с уровнем образования, продемонстрированная выше в однофакторном анализе, в ходе многофакторного анализа не была подтверждена.

Ввиду того, что между мужчинами и женщинами были отмечены определенные различия в изучаемых взаимосвязях и выявленных тенденциях, представило интерес проведение логистического регрессионного анализа, аналогичного описанному выше, но в разделенных по полу группах. Это ограничило статистическую мощьность анализа, но позволило в определенной степени дать дифференцированную оценку гендерных особенностей изучаемых связей (табл. 4, 5). У мужчин формула окончательной регрессионной модели имела следующий вид: $P(Y=1) =$

$1/[1+\exp(2,043-X_3*0,955-X_4*1,175)]$ со следующими основными характеристиками: чувствительность 37,2%, специфичность 93,5%, общая точность 75,2%, R^2 по Нэйджелкерке 0,118, критерий соответствия Хосмера-Лемешова χ^2 0,935 ($df = 2; p = 0,627$). У женщин: $P(Y = 1) = 1/[1+\exp(4,177-X_2*1,112-X_3*2,187-X_5*2,579)]$ с основными характеристиками: чувствительность 64,3%, специфичность 90,0%, общая точность 79,4%, R^2 по Нэйджелкерке 0,515, критерий соответствия Хосмера-Лемешова χ^2 7,331 ($df = 6; p = 0,395$).

Сравнительный анализ трех представленных выше логистических регрессионных моделей зависимости субдепрессии от демографических и социально-экономических факторов позволил сделать следующие выводы. Во-первых, большинство изучен-

Таблица 4

Взаимосвязь субдепрессии с возрастом и социально-экономическими факторами в логистическом регрессионном анализе у мужчин

Переменная	Обозначение переменной	Исходная модель		Окончательная модель	
		B	ОШ (95% ДИ)	B	ОШ (95% ДИ)
Возраст	X2	0,271	1,311 (0,521–3,296)	–	–
Семейный статус	X3	1,045	2,844 (0,880–9,193)	0,955	2,599 (1,168–5,783)
Доход	X4	1,023	2,782 (1,044–7,416)	1,175	3,237 (1,247–8,403)
Профессиональная занятость	X5	0,555	1,742 (0,642–4,725)	–	–
Образование	X6	0,423	1,527 (0,551–4,226)	–	–

Примечание. В – коэффициент регрессии. Коды переменных: см. табл. 3.

Таблица 5

Взаимосвязь субдепрессии с возрастом и социально-экономическими факторами в логистическом регрессионном анализе у женщин

Переменная	Обозначение переменной	Исходная модель		Окончательная модель	
		B	ОШ (95% ДИ)	B	ОШ (95% ДИ)
Возраст	X2	1,242	3,461 (1,142–10,49)	1,112	3,041 (1,050–8,810)
Семейный статус	X3	1,991	7,322 (2,221–24,14)	2,187	8,907 (2,907–27,29)
Доход	X4	0,480	1,617 (0,500–5,224)	–	–
Профессиональная занятость	X5	2,413	11,17 (1,999–62,45)	2,579	13,18 (2,619–66,36)
Образование	X6	0,370	1,448 (0,379–5,528)	–	–

Примечание. В – коэффициент регрессии. Коды переменных: см. табл. 3.

ных переменных (кроме уровня образования) в многофакторном анализе продемонстрировали те или иные самостоятельные и независимые от других переменных, включенных в модели, связи с распространенностью субдепрессии. Во-вторых, если у мужчин наиболее значимыми по силе связи факторами оказались меньший уровень дохода и отсутствие семьи, то у женщин большую роль играли отсутствие профессиональной занятости и семьи и в меньшей степени – фактор более старшего возраста. В-третьих, у мужчин совокупное влияние названных факторов на вариабельность изучаемого признака (частоты субдепрессии) было весьма слабым, т.к. в регрессионной модели показатель R^2 по Нэйджелкерке составил всего лишь 0,118, и с прогностической точки зрения модель оказалась неподходящей; напротив, у женщин совместное воздействие возрастного и названных социально-экономических факторов весьма значимо определяло вариабельность частоты субдепрессии, что нашло отражение в достаточно высоком показателе R^2 по Нэйджелкерке (0,515) и удовлетворительных характеристиках чувствительности (64,3%) и специфичности модели (90,0%). Таким образом, можно заключить, что у пациентов с ХИБС гендерный фактор выступал в роли переменной, существенно модифицировавшей взаимосвязь субдепрессии с возрастом, семейным статусом, доходом и профессиональной занятостью.

С целью более точной количественной оценки мультипликативного взаимодействия гендерного

фактора с возрастом и социально-экономическими характеристиками в их совокупном влиянии на частоту субдепрессии были последовательно протестированы регрессионные логистические модели, зависимой переменной в которых было наличие субдепрессии, а независимыми факторами – пол и один из изучаемых показателей (возраст, семейный статус, доход, профессиональная занятость, образование) без включения и с включением фактора его мультипликативного взаимодействия с полом. Результаты данного анализа приведены в *таблице 6*.

Как следует из данных, приведенных в *табл. 6*, основные различия между логистическими моделями заключались в том, что в моделях, учитывавших взаимодействие между факторами, влияние женского пола на шансы наличия субдепрессии было выражено слабее в «благополучных» подгруппах (т.е. в более молодом возрасте, в случае наличия семьи, при более высоком доходе и уровне образования). Более того, в подгруппе работающих лиц женский пол по существу был протективным фактором в отношении наличия субдепрессии (ОШ 0,38!), а не фактором риска. Напротив, в «неблагополучных» стратах (т.е. у лиц более старшего возраста, при отсутствии семьи, профессиональной занятости, более низких уровнях дохода и образования) роль женского пола как фактора риска субдепрессии оказалась особенно подчеркнутой (величина ОШ, соответственно, 4,41, 1,84, 2,59, 2,44 и 2,64).

Таблица 6

Шансы выявления субдепрессии без учета и с учетом мультипликативного взаимодействия пола пациентов с возрастом и социально-экономическими факторами (в логистических регрессионных моделях)

Переменная, категории	В моделях с основным эффектом без взаимодействия		В моделях с основным эффектом и взаимодействием	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Возраст				
35–55 лет	1,00	2,45	1,00	1,12
56–65 лет	3,00	7,36	1,48	6,52
Семья				
есть	1,00	1,35	1,00	1,16
нет	3,91	5,28	2,93	5,39
Доход				
высокий	1,00	2,25	1,00	1,87
низкий	3,96	8,92	3,43	8,38
Работа				
есть	1,00	1,25	1,00	0,38
нет	4,14	5,18	1,90	4,93
Образование				
высшее	1,00	2,20	1,00	1,21
среднее	2,73	5,99	1,84	4,85

Примечание. Для всех ОШ $p < 0,05$. Референсные категории: мужской пол, меньший возраст, наличие семьи, более высокий доход, наличие работы, высшее образование.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, ХИБС влияет не только на физическое состояние человека, но и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, изменяя место и роль в социальной жизни. С другой стороны, различные нарушения настроения могут отягощать течение и прогноз самой ХИБС.

Интересные результаты, продемонстрировавшие широкую распространенность депрессии у мужчин, были получены Кравченко А.Я. и Провоторовым В.М. при изучении выборки лиц 31–60 лет, страдающих ИБС [6]. Авторы обнаружили высокую распространенность андродефицита уже у молодых мужчин, который составил в возрастной группе 31–40 лет 50%, в 41–50 лет – 85,7%, в 51–60 лет – 82,9%; наряду с прямой корреляцией андрогенной недостаточности с выраженностью депрессии ($R=0,71$), тревоги ($R=0,5$) и обратную связь с качеством жизни ($R=-0,69$).

Тем не менее, женщины после перенесенного сердечно-сосудистого события больше подвержены депрессии и тревожности, чем мужчины [7, 8, 9]. Вероятно, это связано с более выраженной реакцией женщин на социальные проблемы. У женщин хуже качество жизни, психологическое и эмоциональное состояние вне зависимости от состояния организма [10]. В то же время женщин реже, чем мужчин, информируют о необходимости вторичной профилактики ССЗ и реже направляют на психологическую реабилитацию [11]. По мнению Барбараш О.Л. с соавт. депрессивный синдром у лиц, перенесших инфаркт миокарда, имеет клиническое и прогностическое значение независимо от пола и возраста пациентов [10], это мнение разделяют Ахмадеева Л.Р. и Терегулова Д.Р. для пациентов, находящихся на стационарном лечении [12]. Вместе с тем было показано, что депрессия клинически более значима для мужчин и пожилых лиц, а прогностически – для женщин [10].

Несмотря на обилие работ, подтверждающих значимость истинной депрессии как негативного фактора риска и прогноза ИБС, в доступной литературе нами не было обнаружено аналогичных данных по малым расстройствам настроения (субдепрессивным состояниям), ожидаемая распространенность которых, прежде всего у женщин, значительно превышает распространенность депрессии [10]. По мнению Жмурова В.А. субдепрессия – неглубокая, весьма трудно выявляемая и обычно неосознаваемая самим пациентом депрессия, которая проявляется чаще в форме пониженного настроения, пессимизма, понижения трудоспособности [13,

14]. Полученные нами результаты, свидетельствующие о значительной распространенности субдепрессии у пациентов с ХИБС, перенесших инфаркт миокарда. При этом у женщин субдепрессивные расстройства встречались практически в 2 раза чаще, чем у мужчин. Эти расстройства у женщин чаще ассоциировались с отсутствием профессиональной занятости, отсутствием семьи и более старшим возрастом. У мужчин наличие субдепрессивных расстройств в первую очередь ассоциировалось с более низким уровнем дохода. Выявленные нами закономерности актуализируют необходимость учета как самих по себе легких расстройств настроения (потенциальных предшественников выраженной депрессии), так и ассоциированных с ними социально-экономических гендерспецифических факторов. Это может способствовать своевременной коррекции выявленных нарушений настроения у лиц из наиболее уязвимых подгрупп по социально-экономическим характеристикам при особом внимании к женской популяции.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных лиц 35–65 лет с ХИБС, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, распространенность малых расстройств настроения (субдепрессии) составила 24,0% у мужчин и 41,2% у женщин.

2. Среди демографических и социально-экономических характеристик прямую связь с частотой выявления субдепрессии в многофакторном анализе (в порядке убывания ОШ) имели отсутствие семьи (3,8), отсутствие профессиональной занятости (2,9), меньший доход (2,4), больший возраст (2,3) и женский пол (1,8).

3. В раздельном по полу анализе наиболее сильные прямые связи субдепрессии (по величине ОШ) были отмечены у мужчин с меньшим уровнем дохода (3,2) и отсутствием семьи (2,6), а у женщин – с отсутствием профессиональной занятости (13,2), отсутствием семьи (8,9) и более старшим возрастом (3,0).

4. Прямая связь женского пола с вероятностью обнаружения субдепрессии была особенно сильной (ОШ от 1,84 до 4,41) в «неблагополучных» (по риску субдепрессии) стратах: среди лиц без семьи, без профессиональной занятости, с более низким уровнем образования, а также старше 55 лет, – что было подтверждено в логистических регрессионных моделях, учитывавших мультипликативное взаимодействие названных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пак В.А., Гафаров В.В., Гагулин И.В. и др. Депрессия, ее распространенность и связь с ИБС и другими психосоциальными факторами. Мир науки, культуры, образования. 2010; 3: 174–7.
2. Дидигова Р.Т., Булгучева З.З., Угурчиева З.О. и др. Выявление тревоги и депрессии в когорте мужчин и женщин, страдающих ишемической болезнью сердца. Профилактическая медицина. 2012; 1: 61–4.
3. Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А. и др. Влияние депрессии на риск развития острых сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Клиническая медицина. 2013; 9: 25–9.
4. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 1: 48–54.
5. Mosca L., Banka C.L., Benjamin E.J. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(11): 1230–50.
6. Кравченко А.Я., Провоторов В.М. Влияние возрастного дефицита андрогенов на клинико-психологические характеристики больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2008; 80(12): 10–3.
7. Франклин А., Амлаев К.Р., Францева В.О. Организация кампании в средствах массовой информации по проблемам здоровья. Профилактическая медицина. 2010; 3: 6–12.
8. Федорова Е., Цыганкова О., Бондарева З. Женское сердце. Патогенетические и клинические особенности. Взгляд кардиолога и эндокринолога. М.: Palmarium Academic Publishing is a trademark of LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH, Co Germany. 2012, 367 с.
9. Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А. и др. Гендерные аспекты тревожно-депрессивных расстройств и системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом. Проблемы женского здоровья. 2013; 2(8): 24–30.
10. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Тарасов Н.И. и др. Возрастные и гендерные особенности клинической и прогностической значимости депрессивного синдрома у больных инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2008; 1: 63–7.
11. Куимов А.Д. Инфаркт миокарда у женщин. М.: Наука, Новосибирск, 2006: 132 с.
12. Ахмадеева Л.Р., Терегулова Д.Р. Тревожные и депрессивные состояния и их связь с болевым синдромом у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Проблемы женского здоровья. 2012; 7(2): 23–8.
13. Жмуров В.А. Большая энциклопедия по психиатрии. М.: 2-е изд., 2012, 634 с.
14. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. М.: Здоров'я, Киев, 1993, 840 с.

REFERENCES

1. Pak V.A., Gafarov V.V., Gagulin I.V. and other. Depression, its prevalence and relationship with ischemic heart disease and other psychosocial factors. World of science, culture and education. 2010, 3: 174–7.
2. Didigov R.T., Bulgucheva Z.Z., Ugurchieva Z.O. and other. Identification of anxiety and depression in a cohort of men and women with coronary heart disease. Preventive medicine. 2012, 1: 61–4.
3. Gafarov V.V., Panov D.O., Gromov E.A. and other. The influence of depression on the risk of acute cardiovascular disease in women. Clinical Medicine. 2013, 9: 25–9.
4. Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B. Depression and depressive spectrum disorders in general practice. COMPASS program results. Cardiology. 2004, 1: 48–54.
5. Mosca L., Banka C.L., Benjamin E.J. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(11): 1230–50.
6. Kravchenko A.Y., Provorotov V.M. Influence of age on androgen deficiency clinical and psychological characteristics of patients with ischemic heart disease. Therapeutic Archives. 2008. 80 (12): 10–3.
7. Franklin A., Amlaev K.R., Frantseva V.O. Campaign organization in the media on health issues. Preventive medicine. 2010, 3: 6–12.
8. Fedorova E., Tsygankova O. Bondarev Z. A woman's heart. Pathogenetic and clinical features. View cardiologist and endocrinologist. M.: Palmarium Academic Publishing is a trademark of LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH, Co Germany. 2012: 367 p.
9. Shimohina N.Y., Petrova M.M., Savchenko A.A. Gender and other aspects anxiety and depressive disorders and hemostasis in patients with acute coronary syndrome. Problems of women's health. 2013, 2 (8): 24–30.
10. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Tarasov N.I. and other. Age and gender features of clinical and prognostic significance of depressive symptoms in patients with myocardial infarction. Circulatory and cardiac pathology. 2008, 1: 63–7.
11. Kuimov A.D. Myocardial infarction in women. Novosibirsk: Nauka, 2006: 132 p.
12. Ahmadeeva L.R., Teregulova D.R. Anxiety and depression and their relationship to pain in patients undergoing in-patient treatment. Problems of women's health. 2012, 7(2): 23–8.
13. Zhmurov V.A. Big Encyclopedia of Psychiatry. M.: 2nd edition. 2012: 634 p.
14. Korkushko O.V., Chebotarev, D.F., Kalinovskaja E.G. Geriatrics in therapeutic practice. M.: Zdorovya, Kiev, 1993: 840 p.

Статья поступила 14.01.2014. Принята к печати 12.05.2014.

ФОРМИРОВАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Л.А. Руюткина, В.Ю. Куликов, И.С. Исхакова, Д.С. Руюткин

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава, Новосибирск, Россия

Проблемы женского здоровья, во многом стартующие с периода постменопаузы, привлекают внимание врачей разного профиля. Именно в это время регистрируется наибольшая заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2 типа. Цель исследования: оценить взаимосвязи клинических и биохимических показателей у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия СД 2 типа. Материалы и методы. У 80 женщин в постменопаузе (52 женщины с СД 2 типа и 28 женщин без СД – группа сравнения) оценивали антропометрические параметры, анамнез, характер сопутствующих заболеваний, показатели липидного, углеводного обмена и уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Результаты. Большинство пациенток с СД 2 типа (45 из 52) имели артериальную гипертензию (АГ), в группе сравнения – только 4 из 28. Уровень систолического, но не диастолического АД был достоверно более высоким у женщин с СД 2 типа ($137,2 \pm 10,7$ против $131,8 \pm 8,0$ мм рт.ст., $p = 0,023$). У женщин с СД 2 типа по сравнению с женщинами без СД были значительно большими индекс массы тела ($33,4 \pm 6,0$ против $26,8 \pm 5,1$ кг/м²) и окружность талии ($102,0 \pm 14,4$ против $85,7 \pm 12,6$ см). У женщин без СД выявлены достоверные корреляции ($p < 0,05$) HbA1c с возрастом ($R = 0,54$) и длительностью постменопаузы ($R = 0,58$). В 28% случаев у этих женщин на основании исследования HbA1c диагностирован предиабет. C-пептид, как показатель секреции инсулина, коррелировал с ИМТ ($R = 0,54$) и уровнем ТГ ($R = 0,41$). Кроме того, у женщин группы сравнения ЛПВП отрицательно коррелировали с HbA1c ($r = -0,44$) и с ИМТ ($r = -0,38$). В группе женщин с СД 2 типа возраст коррелировал с длительностью СД ($r = 0,32$), а длительность СД коррелировала с длительностью постменопаузы ($r = 0,32$) и уровнем гликемии натощак ($r = 0,35$). Установлено, что длительность АГ коррелировала с ИМТ ($r = 0,32$), а уровни АД с показателями HbA1c ($r = 0,27-0,31$). У 19,2% женщин с СД и у 14,3% без СД установлен субклинический гипотиреоз по результатам анализа ТТГ. Заключение. У женщин в постменопаузе имеется ряд потенциальных факторов риска развития СД 2 типа и в 1/3 случаев выявляется предиабет при исследовании HbA1c. Следует более тщательно контролировать параметры углеводного и липидного обмена у женщин в постменопаузе вне зависимости от наличия СД.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, сахарный диабет 2 типа, предиабет, метаболический синдром, гликированный гемоглобин, возраст.

Formation of diabetes mellitus (DM) type 2 in postmenopausal women

L.A. Ruyatkina, V.Yu. Kulikov, I.S. Iskhakova, D.S. Ruyatkin

Medical University NSMU Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

Women's health problems, that begin with a period of menopause, attracted the attention of doctors in different fields. It was at this time recorded the highest incidence of diabetes mellitus (DM) type 2. Purpose. To evaluate the relationship of clinical and biochemical parameters in postmenopausal women depending on the availability of type 2 diabetes. Materials and Methods. In 80 postmenopausal women (52 women with type 2 diabetes and 28 nondiabetic – control group) were evaluated anthropometric parameters, the history, the nature of concomitant diseases, lipid and carbohydrate metabolism thyroid-stimulating hormone (TSH). Results. Most patients with type 2 diabetes (45 of 52) had arterial hypertension (AH) in the comparison group – only 4 out of 28. Systolic, but not diastolic blood pressure was significantly higher in women with type 2 diabetes ($137,2 \pm 10,7$ vs $131,8 \pm 8,0$ mm Hg, $p = 0,023$). Women with type 2 diabetes compared with women without diabetes had significantly greater body mass index ($33,4 \pm 6,0$ vs $26,8 \pm 5,1$ kg/m²) and waist circumference ($102,0 \pm 14,4$ vs $85,7 \pm 12,6$ cm). In nondiabetic detected significant correlation ($p < 0,05$) HbA1c with age ($R = 0,54$) and duration of menopause ($R = 0,58$). In 28% of these women on the basis of studies HbA1c diagnosed prediabetes. C-peptide as an index of insulin secretion, correlated with BMI ($R = 0,54$) and TG ($R = 0,41$). Furthermore, comparison of the group of women were negatively correlated with the HDL HbA1c ($r = -0,44$) and BMI ($r = -0,38$). In the group of women with type 2 diabetes correlated with age, duration of diabetes ($r = 0,32$), and duration of diabetes correlated with the duration of menopause ($r = 0,32$) and fasting glucose levels ($r = 0,35$). Found that the duration of hypertension was correlated with BMI ($r = 0,32$), and blood pressure levels with indicators HbA1c ($r = 0,27-0,31$). In 19.2% of women with diabetes and 14.3% without diabetes subclinical hypothyroidism is set according to the analysis of TSH. Conclusion. In postmenopausal women, there are a number of potential risk factors for type 2 diabetes and a third of cases detected in the study of pre-diabetes HbA1c. Should be more carefully monitored parameters of carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women regardless of the presence of DM.

Key words: women, postmenopause, diabetes mellitus, pre-diabetes, metabolic syndrome, glycosylated hemoglobin, age.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н. профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета. Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Куликов Вячеслав Юрьевич, д.м.н. профессор, зав.кафедрой нормальной физиологии Новосибирского государственного медицинского университета. Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Исхакова Ирина Сергеевна, заочный аспирант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета; врач-эндокринолог МБУЗ КБ №1 города Новосибирска. Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Руюткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета. Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Проблемы женского здоровья, стартовые с периода постменопаузы, привлекают внимание врачей разного профиля. Современная женщина около трети своей жизни проводит в состоянии менопаузы, и именно в этой возрастной категории отмечается высокая распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа и ожирения. Известно, что изменения гормонального профиля, связанные со снижением функционального состояния яичников, ответственны за повышение массы тела с формированием абдоминального варианта ожирения, тесно связанного с метаболическими нарушениями [1]. Так, классический, «метаболический» вариант дислипидемии, а именно повышение уровня ТГ (ТГ) в сочетании со снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышением мелких плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), как значимый фактор постменопаузального метаболического синдрома (МС), положительно коррелирует со степенью дефицита эстрогенов [1]. Кроме того, привлекает внимание состояние тиреоидного статуса в постменопаузе с учетом дискуссии, начатой Bakker S.J. и соавт. о том, что уровень тиреотропного гормона (ТТГ) является претендентом на роль нового компонента МС [2]. Указанные параметры участвуют в формировании инсулинорезистентности, как основы постменопаузального МС.

С учетом возрастных и гендерных особенностей, наибольшая заболеваемость СД 2 типа отмечается у женщин именно в постменопаузе [3–5]. При этом клинико-биохимические особенности у постменопаузальных женщин в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа изучены недостаточно. Не уточнены характеристики их гемодинамики, не оценено состояние углеводного обмена при отсутствии СД 2 типа с помощью HbA1c как интегральной характеристики, не изучены взаимосвязи антропометрических, гемодинамических и метаболических параметров в зависимости от состояния углеводного обмена, а также возможный вклад уровней ТТГ.

Цель исследования: оценить клинические (антропометрические, гемодинамические) и биохимические (показатели углеводного, липидного обмена и тиреоидный статус) характеристики у постменопаузальных женщин, а также их взаимосвязи в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Работа проведена на базе муниципального учреждения здравоохранения Новосибирской

области «Городская клиническая больница №1». Планируемое исследование согласовано с локальным этическим комитетом. Пациентки включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия. Время проведения с 2010 по 2012 гг.

Дизайн исследования: когортное

Участники исследования

Критерии включения:

- женщины в постменопаузе с нормогликемией натощак, не имеющие в анамнезе углеводных нарушений;
- женщины с СД 2 типа без потребности в инсулинотерапии.

Критерии исключения: наличие других эндокринных заболеваний и типов диабета, сопутствующих заболеваний в стадии обострения, хирургической менопаузы.

В соответствии с данными критериями было обследовано 80 женщин в возрасте от 45 до 72 лет ($58,10 \pm 0,65$ лет) в естественной постменопаузе (продолжительность $8,46 \pm 0,75$ лет) были разделены на 2 группы: 52 женщины с СД 2 типа в возрасте от 45 до 69 лет (возраст в среднем по группе $58,6 \pm 0,8$ лет) и 28 женщин без СД в возрасте 47–72 лет (возраст в среднем по группе $57,2 \pm 1,2$ лет).

Оценивали антропометрические параметры: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). Определяли показатели углеводного обмена: гликемии плазмы капиллярной крови натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом, гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью автоанализатора DCA Vantage™ Analyzer Siemens; показатели С-пептида – на анализаторе IMMULITE 2000 иммунохемилюминесцентным методом, аналогично оценивались уровни тиреотропного гормона (ТТГ). Липидные параметры (ОХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП) определяли на анализаторе Beckman Coulter серии AU-480.

Статистическую обработку проводили с помощью программ STATISTICA (версия 7.0). Рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), коэффициент корреляции Спирмена (R). Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе больных СД 2 типа средние значения ИМТ достоверно превышали таковые в группе сравнения ($p < 0,001$), маркируя преобладание ожирения (таблица 1), которое было диагностиро-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных, параметры углеводного, и липидного обмена и уровня ТТГ в зависимости от наличия СД 2 типа

Параметр	Без СД (<i>n</i> = 28)	СД 2 типа (<i>n</i> = 52)	P
Возраст, лет	57,2 ± 6,3	58,6 ± 5,5	0,30
ОТ, см	85,7 ± 12,6	102,0 ± 14,4	<0,000
ИМТ, кг/м ²	26,8 ± 5,1	33,4 ± 6,0	<0,000
Длительность постменопаузы, лет	7,7 ± 7,5	8,8 ± 6,1	0,479
САД, мм рт. ст.	131,8 ± 8,0	137,2 ± 10,7	0,023
ДАД, мм рт. ст.	80,1 ± 4,9	81,8 ± 9,8	0,399
Длительность АГ, лет	7,5 ± 2,9	13,1 ± 11,1	0,325
Стаж СД, лет	–	5,7 ± 5,0	
HbA1c, %	5,6 ± 0,4	7,3 ± 1,0	<0,000
ГПН, ммоль/л	5,1 ± 0,4	6,6 ± 1,1	<0,000
С-пептид, нг/мл	2,1 ± 0,9	2,6 ± 1,3	0,068
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 ± 1,1	5,8 ± 1,3	0,056
ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,3	1,1 ± 0,3	<0,000
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 0,9	3,5 ± 1,4	0,019
Триглицериды, ммоль/л	1,4 ± 0,5	2,2 ± 0,9	<0,000
ИА, усл. ед.	3,1 ± 0,9	4,4 ± 1,6	<0,000
ТТГ, мкМЕ/мл	2,5 ± 1,6	3,1 ± 2,9	0,354

Примечание. P – достоверность различий между группами.

вано в 68% случаев. Средние показатели ИМТ в группе сравнения отражали наличие избыточной массы тела. Параметры окружности талии в группе женщин с СД 2 типа превышали соответствующие в группе сравнения. Однако средние характеристики ОТв обеих группах отражали накопление абдоминальной жировой ткани, в значительно большем объеме при наличии СД 2 типа.

Пациентки с СД в большинстве своем (45 человек, 86,5%) имели диагностированную артериальную гипертензию (АГ), в группе сравнения – только 4 (14,3% пациенток). Уровни систолического артериального давления (САД) в среднем в обеих группах соответствовали категории повышенного нормального АД по классификации ВОЗ 1999 г., свидетельствуя о контролируемой АГ (таблица 1). Показатели САД в группе сравнения были ниже, чем у женщин с СД. Длительность периода постменопаузы по группам не различалась.

Характеристики углеводного обмена, ГПН и HbA1c, соответственно основному маркирующему критерию включения в группу с СД 2 типа, достоверно превышали соответствующие параметры группы сравнения (таблица 1). Длительность заболевания СД составила 5,7 ± 0,7 лет. Уровни базального С-пептида, как отражение реальной остаточ-

ной секреции инсулина β-клетками, в обеих анализируемых группах были сравнимы.

Показатели липидного профиля (таблица 1) достоверно отличались в группах обследованных. В группе сравнения средние уровни ОХС и ЛПНП были выше референсных значений, показатели ЛПВП оказались в их пределах.

В группе пациенток с СД 2 типа показатели ТГ, выходя за верхний референсный диапазон, превышали соответствующие в группе сравнения. Уровни ОХС составили 5,8 ± 0,2 ммоль/л, что выше референсных значений, но меньше, чем в группе сравнения (*p* < 0,05). Показатели ЛПВП и ЛПНП входили в референсные пределы (1,1 ± 0,0 и 3,5 ± 0,2 ммоль/л соответственно), но при этом были достоверно ниже в отличие от группы сравнения. Соответственно, несмотря на более высокие уровни ОХС в группе сравнения, индекс атерогенности у них был ниже, чем в группе женщин с СД: 3,10 ± 0,19 и 4,36 ± 0,23 соответственно (*p* < 0,0005).

Уровни ТТГ (таблица 1) у большинства были в пределах нормы, достоверно не отличались по группам. Отметим, что 10 (19,2%) больных СД, а в группе сравнения – 4 (14,3%) женщины имели субклинический гипотиреоз по результатам впервые определенного ТТГ.

Корреляционный анализ выявил ряд достоверных ($p < 0,05$) взаимосвязей в обеих группах. Так, в группе сравнения возраст положительно коррелировал с уровнем HbA1c ($r = 0,54$). Одновременно последний коррелировал также со средней силой с длительностью постменопаузы ($r = 0,58$). Отметим, что диапазон значений HbA1c в этой группе составил от 4,9 до 6,2%, при этом у 28% женщин показатели HbA1c попали в критерии предиабета $\geq 6,1\%$.

В группе больных СД 2 типа корреляционные связи возраст образовывал с длительностью СД ($r = 0,32$) в отсутствие таковых с уровнями HbA1c и длительностью постменопаузы. При этом с увеличением стажа диабета достоверно возрастала гликемия натощак ($r = 0,35$); она коррелировала с уровнем HbA1c ($r = 0,48$). Кроме того, длительности СД и постменопаузы имели также достоверные корреляционные отношения между собой ($R = 0,32$).

В группе сравнения ИМТ коррелировал с уровнями С-пептида ($r = 0,54$) как показателя функционального состояния β -клеток. Подобной связи в группе больных СД не выявлено. Однако в обеих группах ИМТ коррелировал с ОТ: $r = 0,47$ и $0,37$ соответственно в группе сравнения и у больных СД 2 типа.

Что касается уровней АД, то его систолические показатели коррелировали с характеристиками массы тела ($r = 0,41$) в группе сравнения. У больных СД 2 типа ИМТ образовывал корреляционные связи с длительностью АГ ($r = 0,32$), а уровни АД, как систолического, так и диастолического, имели корреляционную зависимость с показателями HbA1c (r соответственно $0,27$ и $0,31$; $p < 0,05$).

У всех обследуемых уровни ОХС положительно коррелировали с ЛПНП, а уровни ТГ – отрицательно с ЛПВП в обеих группах. Нам также удалось выявить у женщин группы сравнения достоверную отрицательную связь ЛПВП с HbA1c ($r = -0,44$) и с ИМТ ($r = -0,38$), а также С-пептида с уровнем ТГ ($r = 0,41$).

У пациенток с наличием СД 2 типа выявлена достоверная положительная корреляционная связь между ТТГ с уровнями ОХС и ЛПНП ($r = 0,3$ и $r = 0,37$ соответственно). Подобных отношений в группе сравнения не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами сравнительный и корреляционный анализ ряда клинико-биохимических и гормональных параметров у постменопаузальных женщин в зависимости от наличия СД 2 типа выявил ряд особенностей. Наличие корреляционных связей ИМТ с длительностью АГ ($R = 0,32$) у пациенток с

СД 2 типа свидетельствуют об известном факте взаимосвязи ожирения и АГ. Одновременно в этой группе уровни АД, как систолического, так и диастолического, коррелировали с показателями HbA1c, подтверждая роль АГ в качестве фактора риска СД 2 типа, особенно при наличии ожирения [4].

Обращает внимание сравнение длительности основных анализируемых нозологий, СД 2 типа и АГ, с периодом постменопаузы. У больных СД 2 типа в среднем стаж СД составил $5,7 \pm 0,7$ лет, длительность АГ $13,1 \pm 1,7$ лет, продолжительность постменопаузы $8,8 \pm 0,9$ лет. Кроме того, длительность СД и постменопаузы достоверно коррелировали между собой ($r = 0,32$). То есть, выявляется возрастание полиморбидности по мере длительности постменопаузы. Так, у пациенток с АГ увеличением продолжительности постменопаузального периода манифестирует СД 2 типа.

Полученные нами данные подтверждают важность оценки характеристик абдоминального жиросотложения. Объем висцерального жира может быть повышен и при нормальной массе тела, в то время как даже небольшое его увеличение играет существенную роль в нарушениях метаболизма [6]. В течение последнего десятилетия с этой целью используется окружность талии [7]. ОТ в группе женщин с СД 2 типа свидетельствовала о выраженном абдоминальном характере ожирения. В то же время ОТ в группе женщин без СД, превышая общепринятый для диагностики абдоминального ожирения у женщин предел (80 см), также отражал повышенное накопление абдоминального жира. Корреляционные связи ОТ с ИМТ: $r = 0,47$ и $0,37$ соответственно в группах сравнения и больных СД 2 типа – отражают закономерность увеличения висцерального жиросотложения при угасании эстрогенпродуцирующей функции яичников.

Ранее нами было показано [8], что тенденция к увеличению отложения абдоминальной жировой ткани начинает проследиваться у здоровых женщин среднего возраста с увеличением уровня фолликулостимулирующего гормона. Что касается больных АГ, то было продемонстрировано достоверное влияние гонадотропина на повышение антропометрических параметров [8]. В нашем исследовании, в отличие от цитируемой работы, в качестве основного при анализекритерия включения использовали не АГ, а СД 2 типа. Однако в группе пациенток с СД 2 типа более 3/4 женщин имели АГ в отличие от 14,3% в группе сравнения. В этом плане интересны корреляции уровней САД средней силы в группе сравнения с антропометрическими индексами ($r = 0,41$), где они свидетельствовали об

избыточной массе тела с повышенным накоплением абдоминальной жировой ткани. Полагаем, что эти связи отражают влияние постменопаузы на гемодинамические параметры.

Итак, у женщин в постменопаузе без СД формируется абдоминальное ожирение, что подтверждено эпидемиологическими исследованиями [9]. Оно занимает особое место в структуре МС, являясь его облигатным диагностическим признаком. На фоне МС в условиях эстрогендефицита постепенно формируются нарушения углеводного обмена. Это положение подтверждают полученные нами данные интегральной оценки углеводного обмена. Так, при средних уровнях HbA1c в группе сравнения $5,6 \pm 0,1\%$, диапазон его значений составил от 4,9 до 6,2%. То есть, при отсутствии в группе сравнения нозологического диагноза СД 2 типа встречаются женщины (28%), у которых показатели HbA1c попали в критерии предиабета $\geq 6,1\%$. В сумме с корреляционной зависимостью длительности периода постменопаузы с HbA1c ($r = 0,58$) эти данные подтверждают, что постменопауза в ее естественные сроки служит фактором риска СД 2 типа [10].

Сведений о влиянии дефицита эстрогенов на углеводный обмен в настоящее время не достаточно. Так, по данным Фремингемского исследования после естественной менопаузы или овариоэктомии концентрация глюкозы и инсулина в крови долгое время не изменяются. Вместе с тем, установлено, что в период постменопаузы секреция инсулина поджелудочной железой в ответ на глюкозу постепенно снижается. Это подтверждают исследования, в которых монотерапия эстрогенами улучшает толерантность к глюкозе вследствие улучшения чувствительности к инсулину [10].

Что касается больных СД 2 типа, то складывается впечатление о том, что выявленные в группе сравнения корреляционные отношения косвенно трансформировались в иные, отражающие связи возраста с длительностью диабета ($r = 0,32$), которая тесно связана с длительностью постменопаузы. Одновременно стаж СД коррелирует с уровнями гликемии, тесно связанными с параметрами HbA1c. Последнее обстоятельство не вызывает сомнений, и в клинической практике обоснованы рекомендации косвенной (ориентировочной) оценки HbA1c на основании средних уровней ГПН [7].

При анализе уровней С-пептида как показателя эквивалентной продукции эндогенного инсулина обращает внимание тот факт, что средние уровни С-пептида укладываются практически в середину его референсных значений. То есть, мы не выявили

у постменопаузальных женщин с характеристиками МС признаков гиперинсулинемии. Тенденция к некоторому повышению средних уровней С-пептида при СД вполне объяснима применением сахароснижающих препаратов инсулинстимулирующего характера (сульфамочевина, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) на фоне коррекции инсулинорезистентности с помощью метформина. В то же время мы обнаружили положительные корреляционные связи между С-пептидом и ИМТ у женщин без СД 2 типа, что подтверждается рядом исследований [11–12]. Наличие корреляций С-пептида с ИМТ, а также с уровнями ТГ у женщин без СД ($r = 0,54$ и $0,41$ соответственно) с учетом их избыточной массы тела свидетельствует о стимулирующем влиянии на инсулиновый ответ висцерального ожирения (ИМТ сильно и достоверно коррелирует с ОТ в этой группе, $r = 0,82$) и ТГ (коррелируют с массой тела $r = 0,38$) как факторов инсулинорезистентности. У больных СД 2 типа эти корреляционные связи нивелированы. Среди причин можно предполагать как варианты сахароснижающей терапии, так и прогрессирующий характер заболевания.

В этом плане пристальное внимание привлекает состояние липидного обмена с учетом доминирования в последние годы липоцентрической теории патогенеза СД 2 типа [13]. В то же время, дислипидемия по-прежнему является одним из важных патогенетических звеньев атерогенеза. Согласно устоявшимся представлениям об атеросклерозе, одна из ведущих причин его возникновения и развития – патологические изменения метаболизма холестерина, связанных с ЛПНП, ЛПВП и ТГ.

Изменение последних при СД 2 типа и МС имеет особое значение. С одной стороны, повышенный уровень ТГ особенно увеличивает риск возникновения атеросклероза при сочетании его с гипоальфахолестеринемией. С другой, именно сочетание гипертриглицеридемии с гипоальфахолестеринемией, в первую очередь, на фоне повышения мелких плотных частиц ЛПНП маркирует так называемую «метаболическую липидную триаду», характерную именно для СД 2 типа и МС [14]. В нашем исследовании мы выявили именно такой вариант дислипидемии в группе СД 2 типа. В группе сравнения средние показатели липидного обмена демонстрировали нормальные значения ТГ и ЛПВП. Последнее обстоятельство, несмотря на гиперхолестеринемия у женщин без СД, уравновешивало ее при расчете индекса атерогенности.

У всех обследуемых уровень ОХС положительно коррелировал с уровнем ЛПНП, а уровень ТГ

отрицательно коррелировал с уровнем ЛПВП в обеих группах. Нам также удалось выявить у здоровых лиц достоверную отрицательную связь между HbA1c и ЛПВП ($r = -0,44$). Эти данные подтверждают, на наш взгляд, обсуждаемые тесные связи липидного и углеводного обмена в постменопаузе.

При изучении лиц с СД в нескольких крупных исследованиях установлено, что связь между изменениями концентраций HbA1c и указанными показателями рисков сердечно-сосудистых заболеваний имеет линейный характер [15, 16]. Так, уровень HbA1c положительно коррелировал с уровнями ОХС, ЛПНП и ТГ, отрицательно с ЛПВП. Принципиально, что даже при концентрациях HbA1c <7% начинают возрастать и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако для лиц, не страдающих СД, зависимость между уровнями HbA1c и кардиорисками оказалась более сложной. При уровнях HbA1c <4,6% четкой корреляции между HbA1c и кардиорисками нет. Но уже при уровне 4,6% и выше наблюдается повышение кардиорисков даже после поправки на другие факторы риска ССЗ. Авторы делают парадоксальный вывод: у лиц, не страдающих СД, так называемые «нормальные» уровни HbA1c (4,6–6,0%) связаны с рисками сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16]. Таким образом, HbA1c – это независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с диагностированным или недиагностированным СД 2 типа.

Данные об ассоциации тиреоидной функции с компонентами МС в эутиреоидной популяции немногочисленны и неоднозначны. Большинство исследователей, исключая прямое влияние ТТГ на инсулинорезистентность, описывают опосредованное воздействие через абдоминальное ожирение, липиды крови и АД [17]. Выраженность нарушений липидного обмена прямо пропорциональна уровням ТТГ [18]. Полученные нами результаты у женщин с наличием СД 2 типа соответствуют представленным данным. Показано, что у женщин в постменопаузе повышение уровней ТТГ на 1 мЕд/л сопровождается повышением уровней ОХС на 0,09 ммоль/л (3,5 мг/дл) [19]. Важность этого факта определяется проявлением проатерогенных изменений липидного спектра уже при субклиническом гипотиреозе [18]. Уровень же ЛПВП с увеличением ТТГ, как правило, снижается.

В нашем исследовании ТТГ имел корреляционные связи с уровнями ОХС ($r = 0,3$) и ЛПНП ($r = 0,37$) у пациенток с СД 2 типа. Отсутствие подобных связей в группе сравнения при четкой тенденции к более высоким средним значениям ОХС

($p = 0,056$) и достоверно более высоких значениях ЛПНП ($p = 0,019$) в сравнении с больными СД 2 типа отражает, на наш взгляд, сложные взаимосвязи ТТГ с показателями липидограммы при наличии углеводных нарушений. Отметим, что процент женщин с субклиническим гипотиреозом в сравниваемых группах был сопоставим (14,3 и 19,2%). В этой связи оценка тиреоидного статуса в постменопаузе приобретает особое значение. Полученные нами результаты согласуются с мнением о том, что дисфункция ЩЖ вносит существенный вклад в интегральный сердечно-сосудистый риск при наличии МС путем инициирования различных патогенетических путей [20].

В аргументацию формирования сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе оптимально встраивается выявленная корреляционная связь возраста с уровнем HbA1c ($r = 0,54$) в группе сравнения. Последний, как было отмечено выше, коррелировал с аналогичной силой с длительностью постменопаузы. Отметим, что диапазон значений HbA1c в этой группе составил 4,9–6,2%. В группе больных СД 2 типа возраст образовывал корреляционные связи с длительностью СД ($r = 0,32$) в отсутствие таковых с уровнями HbA1c и длительностью постменопаузы. При этом с увеличением стажа диабета достоверно возрастала гликемия натощак ($r = 0,35$), которая, в свою очередь, коррелировала с уровнем HbA1c ($r = 0,48$). Кроме того, длительность СД и постменопаузы имели также достоверные корреляционные отношения между собой ($r = 0,32$).

Как известно, гликирование обусловлено способностью глюкозы образовывать различные соединения (интермедиаты) с аминокетонами различных белков, возможно и с ДНК. Период полураспада этих продуктов более длительный, чем белков: от нескольких месяцев до нескольких лет [21]. С малой скоростью он протекает в организме здоровых лиц, а при гипергликемии у больных СД многократно усиливается. Кроме того, гликирование белков рассматривается в качестве одной из теорий старения. Установлено, что даже у людей без диабета с возрастом увеличивается уровень гликированных белков [22]. Итак, кроме комплекса логически связанных между собой корреляций характеристик углеводного обмена с возрастом и длительностью постменопаузы, отражающих высокую предрасположенность женщин этого периода к манифестации углеводных нарушений, можем предположить, что с патофизиологических позиций увеличение уровня гликированного гемоглобина с возрастом отражает процесс старения.

Однако важно помнить ставшее постулатом положение о том, что предиабет характеризуется возможностью регресса/ремиссии углеводных нарушений [23]. В этом плане с учетом отсутствия у данной категории женщин гипертриглицеридемии, опосредующей липотоксичность в отношении β -клеток, есть серьезные основания для эффективности профилактических мер. В частности, коррекция массы тела может снизить или устранить ее истощающее инсулинстимулирующее влияние на β -клетки, имеющееся в соответствии с отмеченной нами выше достоверной корреляционной зависимостью средней силы между ИМТ и уровнями С-пептида. При отсутствии же своевременных мер профилактики с большой вероятностью далее будет формироваться патологическая система регуляции с переходом от обратимого состояния углеводного обмена к необратимому – нозологическому диагнозу сахарного диабета 2 типа со всеми описанными взаимосвязями, включая гемодинамические нарушения.

Круг взаимосвязей параметров МС замыкают выявленные корреляции его гемодинамических и антропометрических характеристик, отражая известный факт взаимосвязи ожирения и АГ [7]. Так, у пациентов с СД 2 с увеличением длительности АГ достоверно нарастают масса тела и ИМТ. Также при больших значениях аускультических показателей было достоверно выше диастолическое АД ($R = 0,29$). У нормогликемических женщин с увеличением массы тела достоверно нарастал уровень САД.

В группе больных СД 2 типа уровни АД, как систолического, так и диастолического, коррелировали с показателями HbA1c (r соответственно 0,27 и 0,31; $p < 0,05$). В литературе нет сведений, указывающих на прямую связь указанных параметров. Появление этих связей (с учетом длительности АГ $13,1 \pm 1,7$ лет) может отражать «гипертензионный» эффект СД через различные механизмы, в том числе почечный [24]. С другой стороны, с учетом роли инсулинорезистентности в генезе АГ и СД 2 типа, отмеченные корреляции могут косвенно отражать именно эту ситуацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные отражают наличие у постменопаузальных женщин набора потенциальных факторов риска СД 2 типа даже без учета генетической предрасположенности. В условиях гипоэстрогении возрастает масса тела с накоплением абдоминальной клетчатки, свидетельствующей о наличии инсулинорезистентности. Основные маркирующие признаки МС: клиничес-

кий (абдоминальное ожирение) и патофизиологический (инсулинорезистентность) – тесно связаны с секрецией инсулина β -клетками, нарушениями липидного спектра крови и артериальной гипертензией. Среди характеристик липидограммы особое значение имеет гипертриглицеридемия, оказывающая липотоксический эффект на инсулярный аппарат поджелудочной железы. В этой ситуации при отсутствии профилактической коррекции массы тела закономерно повышаются уровни гликированного гемоглобина с увеличением продолжительности постменопаузы, характеризуя предиабет в трети случаев в нашем исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корпачев В.В. Постменопаузальный метаболический синдром и методы его коррекции. *Здоровье Украины* 2007; 10 (1): 60–1.
2. Bakker S.J., ter Maaten J.C., Popp-Shijgers C. et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 1206–11.
3. Серов В.Н., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии. М., 2001: 1–9.
4. Валикулова Ф.Ю., Фомин И.В., Агапова В.И. Гендерные различия эффективности контроля гемодинамических показателей и гликемии у больных с сахарным диабетом в амбулаторной практике. *Проблемы женского здоровья* 2012; 3 (7): 11–7.
5. Григорян О.Р. Современные принципы коррекции метаболического синдрома у женщин в период постменопаузы. *Consilium Medicum* 2005; 7 (9): 734–6.
6. 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; 3 (6): 26–30.
7. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2011; 4: 6–17.
8. Руюткина Л.А., Бондарева З.Г., Федорова Е.Л. и др. Гормон-продуцирующая функция яичников у женщин молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и ИБС. *Клиническая медицина* 2005; 2: 40–4.
9. 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; 1 (8): 30–8.

10. Григорян О.Р., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Климакс и диабет. *Мой диабет* 2012; 10 (6). <http://www.my-diabet.com>
11. DeLellis Henderson K., Rinaldi S., Kaaks R., et al. Lifestyle and dietary correlates of plasma insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), leptin, and C-peptide: the Multiethnic Cohort. *Nutr Cancer*. 2007; 58(2): 136–45.
12. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром – миф или реальность? Системные гипертензии. 2008; 2: 41–9.
13. Ройтберг Г.Е., Дорosh Ж.В., Курушкина О.В. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений. *Профилактическая медицина*. 2010; 1: 22–5.
14. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34(39): 3035–87.
15. Selvin E., Coresh J., Golden S.H., Boland L.L., Brancati F.L., Steffes M.W. Atherosclerosis risk in communities study. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1965–73.
16. Selvin E., Coresh J., Golden S.H., Brancati F.L., Folsom A.R., Steffes M.W. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(16): 1910–16.
17. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Medical Weekly*. 2007; 137: 4–431.
18. Мустафина С.В., Рымар О.В., Симонова Г.И. и др. Функциональное состояние щитовидной железы и липидный профиль крови. *Атеросклероз*. 2010; 2: 15–9.
19. Gao F., Pan J.M., Hou X.H., et al. Liver enzymes concentrations are closely related to prediabetes: findings of the Shanghai Diabetes Study II (SHDSII). *Biomed Environ Science*. 2012; 25(1): 30–7.
20. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Интегральный сердечно-сосудистый риск: метаболический синдром и дисфункция щитовидной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010; 4: 11–6.
21. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. *ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, М.*, 2005; 07. <http://medi.ru/doc/144414.htm>.
22. Сахарный диабет и старение. <http://diabet-center.ru/>
23. Fajans S.S. Diabetes Mellitus. In: *Endocrinology/Ed.: L.J.De Groot.-N.-Y.*, 1979; 2: 1007–15.
24. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; 1: 81–8.

REFERENCES

1. Korpachev V.V. Postmenopausal metabolic syndrome and methods of its correction. *Health of Ukraine*. 2007; 10 (1): 60–1.
2. Bakker S.J., ter Maaten J.C., Popp-Shijgers C. et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86 (3): 1206–11.
3. Serov V.N., Smetnik V.P., V.E. Balan et al. Clinical efficacy of hormone replacement therapy. *М.*, 2001; 9: 1.
4. Valikulova F.YU., Fomin, I.V., Agapov V.I. Gender differences efficiency and hemodynamic monitoring glucose levels in diabetic patients on an outpatient basis. *Problems of Women's Health*. 2012; 3 (7): 11–7.
5. Grigoryan O.R. Modern principles of correction of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Consilium Medicum* 2005; 7 (9): 734–6.
6. Zolotarev N.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I. etc. Some of the components of the metabolic syndrome in women at different ages, taking into account the severity of visceral obesity. *Problems of Women's Health*. 2011; 3 (6): 26–30.
7. Consensus Panel of Experts of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) in the initiation and intensification of glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2011; 4: 6–17.
8. Ruyatkina L.A., Bondarev Z.G., Fedorov E.L. and other hormone-producing ovarian function in young and middle age with hypertension and coronary artery disease. *Clinical Medicine*. 2005; 2: 40–4.
9. Skibitskiy V.V., Skibitska S.V., Fendrikova A.V. Efficacy of combined antihypertensive therapy with different types of obesity in women with hypertension in postmenopausal women. *Problems of Women's Health*. 2013; 1 (8): 30–8.
10. Grigoryan O.R, Antsiferov M.B, Santa I.I. Menopause and diabetes. *My Diabetes* 2012; 10 (6). <http://www.my-diabet.com>
11. DeLellis Henderson K., Rinaldi S., Kaaks R., et al. Lifestyle and dietary correlates of plasma insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), leptin, and C-peptide: the Multiethnic Cohort. *Nutr Cancer*. 2007; 58 (2): 136–45.
12. Sliver V.B., Chazova I.E. Metabolic syndrome – myth or reality? *Systemic Hypertension*. 2008; 2: 41–9.
13. Roytberg G.E., Dorosh J.V., Kurushkin O.V. Metabolic syndrome and fat distribution: common ground and contradictory relationship. *Preventive Medicine*. 2010; 1: 22–5.
14. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration

- with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013; 34 (39): 3035–8 .
15. Selvin E., Coresh J., Golden S.H., Boland L.L., Brancati F.L., Steffes M.W. Atherosclerosis risk in communities study. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 2005; 28 (8): 1965–73.
 16. Selvin E., Coresh J., Golden SH, Brancati F.L., Folsom A.R., Steffes M.W. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch. Intern. Med. 2005; 165 (16): 1910–16.
 17. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. Medical Weekly. 2007; 137: 4–431.
 18. Mustafina S.V., Rymar O.V. , Simonova G.I. Functional status and other thyroid and blood lipid profile. Atherosclerosis 2010; 2: 15–9 .
 19. Gao F., Pan J.M., Hou X.H., et al. Liver enzymes concentrations are closely related to prediabetes: findings of the Shanghai Diabetes Study II (SHDS II). Biomed Environ Science. 2012; 25 (1): 30–7.
 20. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Integrated cardiovascular risk: metabolic syndrome and thyroid dysfunction. Siberian Medical Review. 2010; 4: 11–6 .
 21. Balabolkin M.I. The role of protein glycation, oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications of diabetes. GU Endocrinology Research Center, Moscow, 2005; 07. [Http://medi.ru/doc/144414.htm](http://medi.ru/doc/144414.htm).
 22. Diabetes and aging. <http://diabet-center.ru/>
 23. Fajans S.S. Diabetes Mellitus. In: Endocrinology / Ed.: LJDe Groot.-N.-Y., 1979; 2: 1007–15.
 24. Shestakov M.V., Shamkhalova M., Jarek-Martynova I.Ya. et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unsolved problems and prospects of treatment. Diabetes mellitus. 2011; 1: 81–8.

Статья поступила 10.12.2013. Принята к печати 12.05.2014.

КОНТРОЛЬ НАД ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Д.В. Дмитренко^{1,2}, Н.А. Шнайдер^{1,2}, А.Т. Егорова¹, А.В. Муравьева^{1,2}, Ю.Б. Говорина¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний, при этом более 25% больных составляют женщины детородного возраста. Цель исследования – анализ эффективности и безопасности противоэпилептической терапии у женщин, страдающих эпилепсией во время беременности, и исходов беременности. Пациенты и методы. В исследование включен 121 случай беременности у 101 женщины, средний возраст на момент беременности – $26,9 \pm 4,6$ лет. По этиологии эпилепсии преобладали идиопатические формы – 47,1% ($p < 0,01$). В 65,4% случаев генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) во время гестации отсутствовали. Лучший контроль над ГТКП отмечался при идиопатических (69,6%) и симптоматических формах эпилепсии (68,6%). Дозы ПЭП на момент зачатия в 54,7% случаев превышали тератогенный уровень. С худшим контролем над эпилептическими приступами был ассоциирован прием бензобарбитала (66,7%) и ламотриджина (50,0%). Заключение. Необходима организация специализированного приема невролога-эпилептолога для женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией, для улучшения оказания лечебно-диагностической помощи.

Ключевые слова: эпилепсия, женщины, беременность, эпилептические приступы, противоэпилептические препараты, исходы.

Seizures control during pregnancy

D.V. Dmitrenko^{1,2}, N.A. Shnyder^{1,2}, A.T. Egorova¹, A.V. Muravjeva^{1,2}, Yu.B. Govorina¹

¹ V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University

² Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, Krasnoyarsk

Epilepsy is one of the most common neuropsychiatric disorders, more than 25% of patients are women of childbearing age. The purpose of research – analysis of the efficacy and safety of antiepileptic treatment in women with epilepsy during pregnancy and pregnancy outcomes. Material and Methods: The study included 121 cases of pregnancy in 101 women with a mean age at the time of pregnancy $26,9 \pm 4,6$ years. On the etiology of epilepsy, idiopathic forms predominated – 47,1% ($p < 0.01$). In 65,4% of cases generalized tonic-clonic seizures (GTCS) during gestation were absent. Better control over the GTCS observed in idiopathic (69,6%) and symptomatic forms epilepsy (68,6%). Doses of AEDs at the time of conception in 54,7% of cases exceeded the teratogenic level. With the worst control of epileptic seizures was associated reception benzobarbital (66,7%) and lamotrigine (50,0%). Conclusion: organization of specialized neurologist-epileptologist management need for women of childbearing age to improve of medical-diagnostic aid.

Key words: epilepsy, pregnancy, women, seizures, antiepileptic drugs, outcomes.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний, при этом более 25% больных составляют женщины детородного возраста. Лечение эпилепсии во

время беременности особенно важно, так как необходимо учитывать потребности не только женщины с эпилепсией, но и потенциального негативного влияния противоэпилептического препарата

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитренко Диана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, невролог-эпилептолог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. Тел.: (391) 221-00-46

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Егорова Антонина Тимофеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Муравьева Анастасия Владимировна, врач-лаборант межкафедральной научно-исследовательской лаборатории медицинской генетики, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Говорина Юлия Борисовна, студентка 628 группы лечебного факультета, член Студенческого научного общества кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

(ПЭП) на эмбрион и плод [1]. В частности, риск воздействия ПЭП на потомство должен быть сбалансирован в отношении неконтролируемых эпилептических судорожных приступов у женщины. Эпилепсия является серьезным заболеванием, и эпилептические приступы, особенно генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП), могут оказать негативное воздействие на здоровье матери, в том числе привести к материнской смертности [2]. Кроме того, частые ГТКП во время беременности могут быть связаны с когнитивным дефицитом у будущего ребенка [3, 4]. В целом, все ПЭП ассоциированы с тератогенным риском, особенно традиционные ПЭП [5].

Риск врожденных пороков развития (ВПР) является дозозависимым и увеличивается при политерапии, поэтому необходимо до наступления беременности подобрать эффективную низкую дозу наиболее подходящего ПЭП с учетом типа эпилептических приступов и формы эпилепсии у женщины [6].

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности противоэпилептической терапии у беременных женщин и оценка исходов беременности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Время и место проведения исследования

Исследование проводилось на кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, в неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (НЦ УК) ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в 2008–2013 гг. в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер госрегистрации 0120.0807480). Исследование одобрено ЛЭК ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ.

Характеристика исследования: наблюдательное, когортное, проспективное исследование.

Сроки наблюдения: предгравидарный период, период беременности, послеродовой период.

Участники исследования

Критерии включения: женщины фертильного возраста (18–49 лет);

жительницы Красноярского края;

верифицированный диагноз эпилепсии;

прием ПЭП.

Критерии исключения: в исследование не включали жительниц других регионов Красноярского края и РФ; пациенток в возрасте до 18 лет и старше 49 лет, пациенток, не желающих выполнять протокол исследования или диагностические процедуры в рамках настоящего исследования.

За медицинской помощью в НЦ УК за исследуемый период обратилось 4230 пациентов с эпилепсией, в том числе 2525 (59,7 ± 0,8%) женщин и 1705 (40,3 ± 0,8%) мужчин. Женщины фертильного возраста составили 39,8 ± 0,8% (1685 из 4230). Среди них зарегистрирован 121 случай беременности у 101 женщины (7,2 ± 0,6%; 121 из 1685), в том числе 20 повторных беременностей.

Клинические и инструментальные исследования. Проводили: неврологическое, гинекологическое и соматическое обследование, клинико-генеалогический анализ, видео-электроэнцефалографию (ЭЭГ)-мониторинг, магнитно-резонансную томографию (МРТ) 1,5 Тесла, компьютерную томографию (КТ), нейропсихологическое тестирование. Выявление возможных причин сложностей оказания лечебно-диагностической помощи осуществлялось методом анализа данных статистических форм № 003/у, № 025/у-87, № 027/у, № 112/у, возраста дебюта клинических симптомов, возраста первичной диагностики заболевания, листа диспансерного наблюдения. Оценивали результаты терапии ПЭП в течение 1 года до наступления беременности и в течение 1–2–3 триместров беременности.

Статистическая обработка данных. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и квартилей (Me, [P25; P75]). Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента и Фишера. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных лицензированных программ STATISTICA v. 7.0 [StatSoft, USA].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение в НЦ УК осуществлялось врачом неврологом-эпилептологом: из 121 случая беременности в 25 случаях (20,7 ± 3,7%) до наступления

и во время вынашивания беременности, в 34 случаях ($28,1 \pm 4,1\%$) пациентки впервые обратились за специализированной неврологической помощью в первом триместре гестации, в 23 случаях ($19,0 \pm 3,7\%$) – во втором триместре, в 19 случаях ($15,7 \pm 3,0\%$) – в третьем триместре, в 13 случаях ($10,7 \pm 2,8\%$) – в течение 1 года после родоразрешения, в 7 случаях ($5,8 \pm 2,1\%$) – в течение 3 лет после родоразрешения.

Анализ места диспансерного наблюдения до обращения в НЦ УК показал, что в 54 случаях ($44,6 \pm 4,5\%$) не состояли ранее на диспансерном учете, в 43 ($35,5 \pm 4,4\%$) – наблюдались у невролога по месту жительства, в 12 ($9,9 \pm 2,7\%$) – состояли на диспансерном учете у психиатра, в 12 ($9,9 \pm 2,7\%$) – данные о диспансеризации были не достоверны (отсутствовала амбулаторная карта с места жительства/прикрепления).

У большинства пациенток (62 женщины, $51,2 \pm 4,5\%$) на период проведения исследования была одна беременность (настоящая), 27 женщин ($22,3 \pm 3,8\%$) имели две беременности, 20 (женщин $16,5 \pm 3,4\%$) – три беременности, 9 ($7,4 \pm 2,4\%$) – четыре, 3 женщины ($2,5 \pm 1,4\%$) – пять беременностей, в том числе в анамнезе до обращения в НЦ УК. Однако число родов было меньшим. Только у 1 женщины ($0,8\%$) было 3 родов, у 18 женщин ($14,9 \pm 3,2\%$) – двое родов, у 86 женщин ($71,1 \pm 4,1\%$) – одни роды, а 16 женщин ($13,2 \pm 3,1\%$) вынашивали беременность на период проведения настоящего исследования.

Возраст женщин на момент наблюдаемой беременности варьировал от 18 до 42 лет, средний возраст составил $26,9 \pm 4,6$ лет. Нами отмечен рост числа беременностей в 2011–2012 гг. (рис. 1).

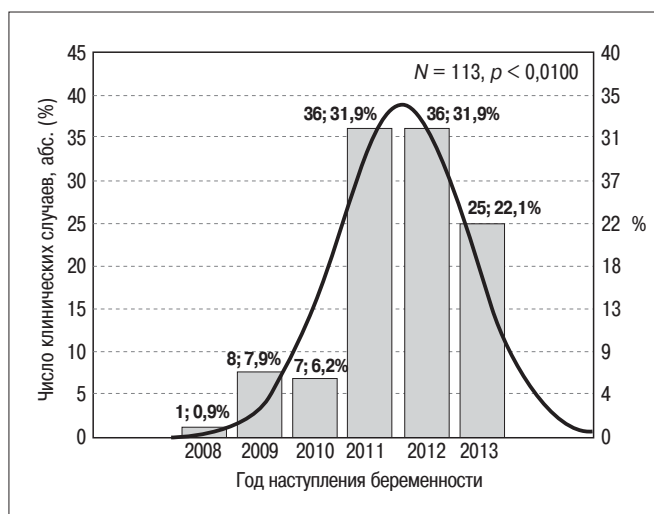


Рисунок 1. Распределение числа беременностей у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией, в 2008–2013 гг. (по данным НЦ УК)

Комплаентность женщин, страдающих эпилепсией, к сотрудничеству с неврологом-эпилептологом остается низкой. Так, только 19 беременностей ($15,7 \pm 3,3\%$) были планированы совместно с неврологом-эпилептологом, а в 58 случаях ($47,9 \pm 4,5\%$) беременность планировалась женщинами самостоятельно. Преконцепционная профилактика (профилактика врожденных пороков развития у плода) препаратами фолиевой кислоты проводилась лишь в 36 случаях ($29,8 \pm 4,2\%$). Исследование уровня фолиевой кислоты, гомоцистеина и цианкобаламина в сыворотке крови на стадии планирования беременности проводилось в 12 случаях ($9,9 \pm 2,7\%$).

По этиологии эпилепсии преобладали идиопатические ($47,1 \pm 4,5\%$) и симптоматические ($31,4 \pm 4,2\%$) формы эпилепсии, криптогенная эпилепсия диагностирована в $20,7 \pm 3,7\%$ случаях. У одной женщины диагноз эпилепсии не был подтвержден, несмотря на длительный прием ПЭП до обращения пациентки в НЦ УК ($p < 0,01$), в связи с неверно установленным клиническим диагнозом до обращения в НЦ УК.

Идиопатические формы эпилепсии были представлены в 33 из 57 случаев ($57,7 \pm 6,5\%$) юношеской миоклонической эпилепсией, в 12 ($21,1 \pm 5,4\%$) – идиопатической эпилепсией с изолированными ГТКП, в 5 ($8,8 \pm 3,74\%$) – юношеской абсансной эпилепсией и в 3 ($5,3 \pm 2,95\%$) – идиопатической эпилепсией с миоклоническими абсансами.

Анализ этиологии симптоматических форм эпилепсии показал, что в 13 случаях ($34,2 \pm 7,7\%$) эпилепсия развилась на фоне мезиального темпорального склероза (склерозирование гиппокампа), в 9 ($23,7 \pm 6,9\%$) случаях – на фоне врожденных аномалий развития головного мозга, в 8 ($21,1 \pm 6,6\%$) – после перенесенной нейроинфекции, в 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) – на фоне объемных образований ЦНС, в 1 ($2,6 \pm 2,6\%$) – на фоне наследственных заболеваний с поражением ЦНС, в 2 случаях ($5,3 \pm 3,6\%$) – после черепно-мозговой травмы и в 2 случаях ($5,3 \pm 3,6\%$) – после инсульта.

Наследственная отягощенность по эпилепсии выявлена у 21 женщины ($17,4 \pm 3,4\%$), в том числе: в 6 случаях ($5,0 \pm 1,9\%$) – по отцовской линии, в 5 случаях ($4,1 \pm 1,8\%$) по материнской линии, в 6 случаях ($5,0 \pm 1,9\%$) – эпилепсия у сибса, в 4 случаях ($3,3 \pm 1,6\%$) – по второй линии родства. Наследственная отягощенность по эпилепсии отсутствовала в 94 из 101 ($77,7 \pm 3,8\%$) случая, но глубина клинико-генеалогического анамнеза не превышала 4 поколений, в 6 ($5,0 \pm 1,9\%$) случаях – данных было недостаточно (скудный наследственный

анамнез). Наследственная отягощенность чаще (13 из 57 случаев; $24,7 \pm 5,6\%$) наблюдалась при идиопатических формах эпилепсии, чем при симптоматической (3 из 38; $7,9 \pm 4,4\%$) и криптогенной (5 из 25; $20,0 \pm 8,0\%$) формах эпилепсии.

В целом, в наблюдаемых нами клинических случаях преобладали генерализованные судорожные приступы (тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические) — $42,1\%$ (51 из 121), а также фокальные простые приступы в сочетании с ВГТКП ($12,4\%$; 15 из 121) (рис. 2).

При симптоматической форме эпилепсии чаще встречались простые фокальные приступы в сочетании с ВГТКП (12 из 38; $31,6 \pm 7,5\%$). При криптогенной форме эпилепсии преобладали ВГТКП (7 из 25; $28,0 \pm 8,9\%$) и комплексные фокальные приступы в сочетании с ВГТКП (7 из 25; $28,0 \pm 8,9\%$).

В таблице 1 приведена частота достижения ремиссии ГТКП на фоне приема ПЭП в зависимости от срока беременности и формы эпилепсии.

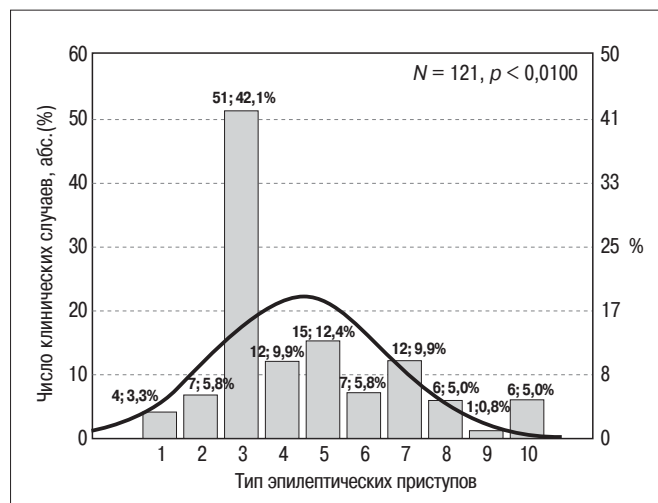


Рисунок 2. Тип эпилептических приступов: 1 – абсансы; 2 – фокальные простые приступы; 3 – ГТКП; 4 – ВГТКП; 5 – фокальные простые приступы + ВГТКП; 6 – фокальные простые и комплексные приступы + ВГТКП; 7 – фокальные комплексные приступы + ВГТКП; 8 – фокальные простые и комплексные приступы; 9 – фокальные комплексные приступы; 10 – абсансы + ГТКП

В 64 случаях ($52,9 \pm 4,5\%$) ГТКП отсутствовали в течение 1 года до наступления беременности. Лучший контроль над ГТКП отмечался при симптоматической эпилепсии ($84,2\%$) по сравнению с криптогенной эпилепсией ($60,0 \pm 4,5\%$) (табл. 1). Ремиссия ГТКП во II триместре гестации наблюдалась реже (78 из 110; $70,9 \pm 4,3\%$), чем в I триместре, что обусловлено самостоятельной отменой или снижением дозы ПЭП 4 (3,6%) пациентками. Лучший контроль над ГТКП во II триместре гестации отмечался при идиопатической эпилепсии (38 из 49; $77,6 \pm 5,9\%$). Ремиссия ГТКП во III триместре гестации наблюдалась реже (68 из 104; $65,4 \pm 4,7\%$), чем в I и II триместрах, но отмечалась чаще, чем в течение 1 года до наступления беременности. Худший контроль над ГТКП в III триместре наблюдался при криптогенной форме эпилепсии (11 из 23; $47,8 \pm 10,4\%$) (табл. 1).

Частота встречаемости ГТКП во время беременности представлена в табл. 2. Во II триместре беременности у одной пациентки зарегистрированы серийные ВГТКП, ранее ПЭП не принимала. После назначения ПЭП неврологом-эпилептологом НЦ УК приступы были купированы.

Ремиссия других типов эпилептических приступов в течение 1 года до наступления беременности была достигнута в 73 из 121 случаев ($60,3 \pm 4,4\%$) (табл. 3).

Высокая частота других типов приступов (до нескольких раз в день) была обусловлена преимущественно абсансами и (реже) другими типами эпилептических приступов при некомпенсированных формах эпилепсии на фоне незапланированной беременности. Более высокая частота других типов эпилептических приступов, как до наступления беременности, так и во время гестации, наблюдалась при симптоматической форме эпилепсии (табл. 4).

С худшим контролем над эпилептическими приступами (учащение эпилептических приступов, серийные приступы) был ассоциирован прием бен-

Таблица 1

Частота ремиссии генерализованных тонико-клонических приступов во время гестации

Форма эпилепсии	Ремиссия ГТКП, n (%)			
	В течение 1 года до наступления беременности	Триместр беременности		
		I	II	III
Идиопатические	32 (56,1)	45 (78,9)	38 (77,6)	32 (69,6)
Симптоматические	21 (55,3)	32 (84,2)	24 (68,6)	24 (70,6)
Криптогенная	10 (40,0)	16 (64,0)	15 (60,0)	11 (47,8)
Всего	64 (52,9)	94(77,7)	78 (70,9)	68(65,4)

Таблица 2

Частота встречаемости генерализованных тонико-клонических приступов во время гестации

Частота ГТКП, <i>n</i> (%)	Триместр беременности		
	I	II	III
Менее 1 ГТКП в месяц	16 (13,2)	16 (14,5)	21 (20,2)
1 раз в месяц	8 (6,6)	6 (5,5)	7 (6,7)
1 раз в неделю	1 (0,8)	3 (2,7)	4 (3,8)
Реже 1 раза в неделю	1 (0,8)	1 (0,9)	
Ежедневные ГТКП		1 (0,9)	1 (1,0)
Редкие		3 (2,7)	
Данных недостаточно		2 (1,8)	3 (2,9)

Таблица 3

Частота ремиссии других типов эпилептических приступов во время гестации

Форма эпилепсии	Ремиссия ГТКП, <i>n</i> (%)			
	В течение 1 года до наступления беременности	Триместр беременности		
		I	II	III
Идиопатические	43 (75,4)	46 (80,7)	37 (75,5)	37 (80,4)
Симптоматические	13 (34,2)	18 (47,4)	13 (37,1)	10 (29,4)
Криптогенная	16 (64,0)	16 (64,0)	16 (64,0)	15 (65,2)
Всего	73 (60,3)	81 (66,9)	66 (60,9)	63 (60,6)

Таблица 4

Частота встречаемости других типов эпилептических приступов во время гестации

Частота других эпилептических приступов	В I триместре гестации, <i>n</i> (%)	Во II триместре гестации, <i>n</i> (%)	В III триместре гестации, <i>n</i> (%)
Менее 1 в месяц	15 (12,4)	12 (10,9)	15 (14,4)
1 раз в месяц	9 (7,4)	9 (8,2)	8 (7,7)
1 раз в неделю	5 (4,1)	9 (8,2)	7 (6,7)
Более 1 раза в неделю	2 (1,7)	5 (4,5)	2 (1,9)
Ежедневные	7 (5,8)	5 (4,5)	5 (4,8)
Редкие			
Данных недостаточно	2 (1,6)	3 (2,7)	4 (3,9)

зобарбитала (2/3), ламотриджина (5/10), карбамазепина (4/12) и фенобарбитала (1/3). Однако в целом эти препараты женщины принимали в редких случаях.

Эпилептический статус в исследуемой выборке не зарегистрирован.

Исходы беременности

В 8 случаях из 121 ($6,6 \pm 2,3\%$) беременность прервана в I триместре. В 2 случаях ($1,6 \pm 1,2\%$) в связи с замершей беременностью, в 2 случаях ($1,6 \pm 1,2\%$) – с внематочной беременностью. В 2 случаях ($1,6 \pm 1,2\%$) произошел самопроизвольный выкидыш в I триместре, двум женщинам ($1,6 \pm 1,2\%$) проведен медицинский аборт (по желанию

женщины), в том числе: одной пациентке (0,8%) в связи с приемом ПЭП, другой пациентке (0,8%) – ГТКП. У трех женщин ($2,5 \pm 1,1\%$) на момент обработки результатов беременность пролонгировалась (I триместр гестации).

В 3 случаях из 110 ($2,7 \pm 1,6\%$) беременность прервана во II триместре гестации: в 2 случаях ($1,8 \pm 1,3\%$) – в связи с выявленными ВПР у плода. В одном случае (0,9%) пренатально диагностирована аномалия Арнольда-Киари, во втором (0,9%) – аномалия Денди-Уокера. Одна (0,9%) беременность была прервана во II триместре в связи со срывом ремиссии эпилепсии с развитием серийных ВГТКП на фоне одномоментной замены бен-

зонала на препарат вальпроевой кислоты. В 3 случаях из 110 ($2,7 \pm 1,6\%$) женщины на момент обработки результатов находились во II триместре гестации.

ПЭП и ее изменения во время беременности

Применение/изменение противоэпилептической терапии во время гестации было следующим: в 13 случаях из 121 ($10,7 \pm 2,8\%$) пациентки не принимали ПЭП, в 36 случаях ($29,8 \pm 4,2\%$) случаях ПЭП и/или его доза не изменялись, в 22 ($18,2 \pm 3,5\%$) случаях ПЭП назначен впервые. Отмена ПЭП была зарегистрирована в 14 случаях: в 13 случаях ($10,7 \pm 2,8\%$) – самостоятельная отмена ПЭП пациенткой в связи с наступлением беременности, в 1 (0,8%) – ПЭП отменен акушером-гинекологом. В 6 случаях ($5,0 \pm 1,9\%$) зарегистрировано самостоятельное снижение дозы ПЭП, в 6 ($5,0 \pm 1,9\%$) – снижение дозы ПЭП неврологом. В 18 случаях ($14,9 \pm 3,2\%$) проводилось повышение дозы ПЭП, в 4 ($3,3 \pm 1,6\%$) – добавление второго ПЭП, в 1 (0,8%) – повышение дозы ПЭП акушером-гинекологом без консультации невролога-эпилептолога, в

1 (0,8%) – проводилась синонимическая замена фармацевтом в аптечной сети без учета рекомендаций лечащего врача-невролога.

В 22 из 57 случаев ($38,6 \pm 6,4\%$) идиопатической эпилепсии доза ПЭП не изменялась, в 11 случаях ($19,3 \pm 0,9\%$) ПЭП впервые назначен во время гестации. В 10 из 38 случаев симптоматической эпилепсии ($26,3 \pm 7,1\%$) доза ПЭП не изменялась, в 10 других случаях ($26,3 \pm 7,1\%$) – зарегистрирована самостоятельная отмена ПЭП пациентками. В 10 из 25 случаев криптогенной эпилепсии ($40,0 \pm 9,8\%$) требовалось повышение дозы ПЭП, при этом впервые ПЭП был назначен у 6 женщинам ($24,0 \pm 8,5\%$) во время гестации в связи с наличием эпилептических приступов.

На момент зачатия 86 из 121 пациенток ($71,1 \pm 4,21\%$) получали ПЭП (табл. 5), из них в 70 случаях ($81,4 \pm 4,2\%$) на момент зачатия пациентки получали монотерапию ПЭП, а в 16 случаях ($18,6 \pm 4,2\%$) – политерапию ПЭП.

В качестве основного ПЭП в 55 случаях ($64,0 \pm 5,2\%$) женщины принимали вальпроаты (табл. 5). Суточные дозы вальпроатов, превышающие тера-

Таблица 5

Распределение противоэпилептической терапии во время беременности

ПЭП	Суточная доза ПЭП, мг	На момент зачатия		II триместр гестации		III триместр гестации	
		n	%	n	%	n	%
Монотерапия ПЭП		70	81,4	64	86,5	67	85,9
Вальпроаты	< 700	19	22,1	15	20,2	14 ²	17,9
Вальпроаты	≥ 700 < 1500	27	31,4	29	39,2	31 ²	39,7
Вальпроаты	≥ 1500	9	10,5	5 ¹	6,7	5 ²	6,4
Вальпроаты (всего)		55	64,0	49	66,1	50	64,1
Карбамазепин	< 400	1	1,2	3	4,1	32	3,8
Карбамазепин	≥ 400 < 1000	7	8,1	6	8,1	7	8,9
Карбамазепин	≥ 1000	0	0	0	0	1	1,3
Карбамазепин (всего)		8	9,3	9	12,2	11 ²	14,1
Ламотриджин	< 300	5	5,8	3	4,0	4	5,1
Ламотриджин	≥ 300	4	4,7	3	4,0	3	3,8
Ламотриджин (всего)		9	10,5	6 ¹	8,1	7	9,0
Фенобарбитал	< 150	3	3,5	2	2,7	2	2,6
Бензобарбитал	< 150	3	3,5	2	2,7	2	2,6
Леветирацетам*		3	3,5	3	4,1	3	3,8
Топирамат*		5	5,8	3 ¹	4,1	3 ²	3,8
Двойная терапия ПЭП		16	18,6	10 ¹	13,5	11	14,1
Итого		86	71,1	74	70,2	78	63,6

Примечание. * дозозависимый тератогенный эффект не описан в доступной медицинской литературе в связи с небольшим числом клинических наблюдений

¹ $p < 0,05$ между I и II триместрами;

² $p < 0,05$ между I и III триместром.

тогенный уровень (>700 мг/сут), зарегистрированы в 36 случаях ($65,5 \pm 6,4\%$), в том числе доза выше 1500 мг/сут, ассоциированная с высоким риском ВПР у плода, зарегистрирована в 9 ($16,4 \pm 4,9\%$), что было обусловлено отсутствием планирования беременности и предгравидарной подготовки женщин.

Суточные дозы карбамазепина, превышающие тератогенный уровень (≥ 400 мг/сут), получали 7 из 8 женщин ($87,5 \pm 11,7\%$), которые получали этот препарат на момент зачатия. Суточные дозы ламотриджина, превышающие тератогенный уровень (≥ 300 мг/сут), – 4 из 9 женщин ($44,4 \pm 16,6\%$); суточные дозы фенобарбитала, превышающие тератогенный уровень (≥ 150 мг/сут), не назначались (табл. 5).

На момент зачатия использовались следующие комбинации ПЭП: в 4 из 16 случаев политерапии – вальпроаты + ламотриджин, еще в 4 случаях – вальпроаты + карбамазепин и еще в 4 из 16 случаев – вальпроаты + топирамат; комбинации: вальпроаты + леветирацетам, карбамазепин + топирамат, ламотриджин + вальпроаты, фенобарбитал + бензонал получали по 1 пациентке из 16.

Во II триместре гестации в 74 из 121 случая ($70,2 \pm 4,4\%$) пациентки принимали ПЭП. Уменьшение частоты приема ПЭП было обусловлено прерыванием беременности в I триместре или самостоятельной отменой противоэпилептической терапии пациентками. Кроме того, у 2 из 74 женщин ($2,7 \pm 1,9\%$) произведена замена ПЭП: в одном случае одномоментная замена бензобарбитала (100 мг/сут) на вальпроат (500 мг/сут) со срывом ремиссии эпилепсии, развитием серийных ВГТКП и последующим прерыванием беременности, в другом случае – после самостоятельной отмены ПЭП и развития серийных ВГТКП к терапии добавлен топирамат (50 мг/сут) с достижением фармакоиндуцированной ремиссии заболевания и пролонгированием беременности (по настоятельному желанию женщины). В III триместре гестации 78 пациенток из 121 ($64,5 \pm 4,4\%$) принимали ПЭП: в 67 случаях из 78 ($85,9 \pm 3,9\%$) – монотерапию ПЭП, в 11 случаях из 78 ($14,1 \pm 3,9\%$) – двойную терапию ПЭП.

Увеличение дозы ПЭП во время гестации наиболее часто осуществлялось при приеме леветирацетама ($25,0\%$) и ламотриджина ($20,0\%$). Необходимость добавления второго ПЭП возникала при приеме ламотриджина в трети случаев ($30,0\%$).

Осложнения эпилепсии во время гестации были следующими: в 1 случае из 121 ($0,8\%$) регистрировались ПЭП-ассоциированные нежелательные

лекарственные явления, в 36 случаях из 121 ($29,8 \pm 4,2\%$) – срыв ремиссии эпилепсии, в 5 случаях ($4,1 \pm 1,8\%$) – серийные эпилептические приступы, в 3 случаях ($2,5 \pm 1,4\%$) – угроза прерывания беременности на ранних сроках гестации, в 8 случаях ($6,6 \pm 2,3\%$) – угроза прерывания беременности на поздних сроках гестации, в 4 случаях ($3,3 \pm 1,62\%$) – ВПР у плода, в 1 случае ($0,8\%$) – хромосомная мутация, в 1 случае из 121 ($0,8\%$) – анэмбриония, в 2 случаях ($1,6 \pm 1,2\%$) – замершая беременность, в 2 случаях ($1,6 \pm 1,2\%$) – самопроизвольный выкидыш в I триместре гестации. В 58 случаях ($47,9 \pm 4,5\%$) случаях осложнений не зарегистрировано.

В 4 случаях из 121 ($3,3 \pm 1,6\%$) зарегистрированы ВПР у плода: 1 случай ($0,8\%$) – аномалия Денди-Уокера (беременность прервана во II триместре), 1 случай ($0,8\%$) – аномалия Арнольда-Киари (беременность прервана во II триместре), 2 случая ($1,6 \pm 1,2\%$) – ВПР сердца, включая: тетраду Фалло (ребенок умер в неонатальном возрасте), дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, открытый артериальный проток. В 1 случае из 121 ($0,8\%$) зарегистрирован синдром Дауна постнатально. Однако при проведении пренатальной диагностики (УЗИ плода в I, II, III триместрах, биохимический скрининг) маркеры хромосомных заболеваний не выявлялись.

У двух женщин ($1,6 \pm 1,2\%$) выявлены нежелательные лекарственные явления во время гестации: полинейропатия на фоне приема топирамата, дермопатия на фоне приема ламотриджина в политерапии с вальпроатами и повышения дозы обоих ПЭП без терапевтического лекарственного мониторинга.

В результате анализа исходов беременности у наблюдаемых нами женщин было показано, что срок родоразрешения варьировал от 28 до 41 недели, медиана составила 39 [38; 40] недель. Статистически значимых различий сроков родоразрешения в зависимости от формы эпилепсии не зарегистрировано ($p = 0,2622$). В 34 из 76 случаев ($44,7 \pm 5,7\%$) родоразрешение осуществлялось через естественные родовые пути, в 37 из 76 случаев ($48,7 \pm 5,7\%$) проведена операция кесарева сечения, в том числе и в связи с фоновым заболеванием у матери (артериально-венозный мальформат, объемное образование головного мозга и т.д.). В 5 случаях из 76 ($6,6 \pm 2,8\%$) способ родоразрешения не известен (пациентки после родоразрешения на повторную консультацию не обращались). Кесарево сечение чаще проводилось при симптоматической форме эпилепсии ($75,0 \pm 8,8\%$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами показан рост числа беременностей в 2011–2012 годах у женщин с эпилепсией, что сопоставимо с российскими и международными данными [7, 8] и может быть обусловлено как социальными (материнский капитал), так и медицинскими факторами (внедрение новых ПЭП, уменьшение частоты встречаемости нежелательных лекарственных явлений, внедрение в клиническую практику персонализированного подхода к дозированию и выбору ПЭП (фармакогенетика) и терапевтического лекарственного мониторинга.

В большинстве случаев (79,3%) пациентки до наступления беременности не получали специализированную помощь невролога-эпилептолога. Беременность планировалась совместно с неврологом-эпилептологом лишь в $15,7 \pm 3,3\%$ случаев, что сопоставимо с данными других исследователей [9, 10]. Профилактика ВПР препаратами фолиевой кислоты проведена только в 29,8% случаев. Высокий удельный вес криптогенных форм эпилепсии в наблюдаемых нами случаях обусловлен наличием ГТКП в анамнезе, отсутствием эпилептиформной активности по данным рутинных ЭЭГ на момент наблюдения, невозможностью проведения видео-ЭЭГ-мониторинга сна и бодрствования на базе поликлиник Красноярска и Красноярского края, отсутствием технической возможности проведения высокопольной МРТ головного мозга по программе диагностики эпилепсии в отдаленных регионах края.

Были свободны от эпилептических приступов во время беременности 60,6% пациенток, что несколько меньше данных Европейского регистра (EURAP) – 66% [11] – и обусловлено самостоятельной отменой или снижением дозы ПЭП пациентками. Однако ремиссия ГТКП наблюдалась по нашим результатам в 65,4%. Женщины с идиопатической генерализованной эпилепсией в 77,7% случаев не имели эпилептических приступов во время беременности, что сопоставимо с данными российских авторов [12]. С усугублением приступов во время беременности были ассоциированы симптоматические фокальные эпилепсии, длительное течение заболевания, неудовлетворительный контроль над приступами до беременности, что сопоставимо с российскими и международными данными [13, 14]. Увеличение дозы ПЭП и необходимость добавления второго ПЭП возникала только при приеме ламотриджина (50,0%), что сопоставимо с данными Европейского регистра (EURAP) [355].

Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути [15], одна-

ко у наблюдаемых нами женщин в 48,7% случаев родоразрешение осуществлялось путем кесарева сечения.

В качестве основного ПЭП преобладали вальпроаты ($64,0 \pm 5,2\%$), что обусловлено доминированием идиопатической генерализованной эпилепсии в выборке (47,1%) и высокой частотой генерализованных судорожных приступов (88,8%). По нашим данным, дозы ПЭП на момент зачатия в 54,7% случаев превышали тератогенный уровень, что в целом сопоставимо с данными Европейского регистра (EURAP). Однако у наблюдаемых нами пациенток в 41,9% случаев тератогенные суточные дозы отмечались на фоне приема вальпроатов, обладающих наибольшим риском ВПР, в сравнении с 14,5% по данным Европейского регистра (EURAP) [11].

Зарегистрированная нами частота развития ВПР у женщин, принимающих ПЭП ($3,3 \pm 1,6\%$), и частота ВПР на фоне приема вальпроатов (5,4%) были сопоставимы с данными Европейского регистра (EURAP) [16]. ВПР на фоне приема вальпроатов зарегистрированы в суточной дозе вальпроатов свыше 1000 мг, что коррелирует с данными других авторов о повышении риска ВПР в суточной дозе свыше 700 мг [16, 17]. Риск ВПР увеличивался при отягощенном наследственном анамнезе по ВПР, что также коррелирует с данными Европейского регистра (EURAP) [16].

Частота ВПР на фоне приема барбитуратов (16,7%) несколько превышает показатели Европейского регистра и Североамериканского регистров (5,4–13,7% и 5,5% соответственно) [16, 18], что, вероятно, обусловлено малой выборкой – 6 клинических случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, организация специализированного приема невролога-эпилептолога для женщин фертильного возраста на базе специализированного эпилептологического центра является научно-обоснованным и продиктованным временем, поскольку в связи с внедрением в клиническую практику все более широкого спектра ПЭП и их клинически незначимым влиянием на фертильность женщин, страдающих эпилепсией, отмечается неуклонная тенденция к росту числа беременностей у этой категории пациентов в течение последних 5 лет [19–21]. Это требует концептуально изменить подходы к менеджменту эпилепсии у женщин фертильного возраста ввиду наличия на то как научно обоснованных предпосылок, так и трудовых и диагностических резервов в РФ в целом [22, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012; 11(9): 803–13.
2. Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G. et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011; 118 (Suppl. 1): 1–203.
3. Adab N., Kini U., Vinten J. et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(11): 1575–83.
4. Cummings C., Stewart M., Stevenson M. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011; 96(7): 643–7.
5. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10(7): 609–17.
6. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidencebased review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009; 50(5): 1237–46.
7. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты : дис. д-ра ... мед. М. 2000; 324 с.
8. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. и др. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. *Фарматека.* 2005; 9(104): 38–43.
9. Адамян Л. В., Жидкова И.А., Берсенева В.В. и др. Выбор метода контрацепции у женщин, страдающих эпилепсией. *Фарматека.* 2012; 4(237): 14–9.
10. Fairgrieve S.D., Jackson M., Jonas P. et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Br. Med. J.* 2000; 321 (7262): 674–5.
11. Battino D., Tomson T., Bonizzoni E. et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013; 54(9): 1621–7.
12. Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В. М. и др. Клинико-электроэнцефалографические предикторы учащения генерализованных судорожных приступов в гестационном и постгравидарном периодах. *Бюл. сиб. медицины.* 2013; 5(12): 24–30.
13. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями. *Клин. неврология.* 2010; 1: 17–21.
14. The EURAP Study Group. Seizures control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology.* 2006; 66(3): 354–60.
15. Власов П.Н., Петрухин В.А. Терапия эпилепсии при подготовке к беременности и ее ведение. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2013; 3–4: 32–8.
16. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10(7): 609–17.
17. Киселева Л.Г., Калинина Л.П., Чумакова Г.Н. и др. Влияние противосудорожной терапии матери на состояние плода и новорожденного. *Врач-аспирант.* 2011; 2(45): 363–72.
18. Herndandez-Diaz S., Smith C.R., Shen A. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012; 78(21): 1692–9.
19. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизм. сост. 2009; 1(1): 8–13.
20. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М., 2010; 720с.
21. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и др. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противосудорожных препаратов у женщин, больных эпилепсией. *Проблемы женского здоровья.* 2011; 6(2): 74–8.
22. Поверенова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А. и др. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией. *Мед альманах.* 2011; 14(1): 180–3.
23. Гребенюк О.В., Казенных Т.В., Алифирова В.М., Семке В.Я. Специализированная помощь больным эпилепсией в Томской области: опыт работы междисциплинарного центра профилактики пароксизмальных состояний. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2010; 4(61): 51–5.

REFERENCES

1. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012; 11(9): 803–13.
2. Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G. et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011; 118 (Suppl. 1): 1–203.
3. Adab N., Kini U., Vinten J. et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(11): 1575–83.
4. Cummings C., Stewart M., Stevenson M. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011; 96(7): 643–7.
5. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10(7): 609–17.
6. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evi-

- dencebased review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1237–46.
7. Vlasov P.N. Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal and therapeutic aspects of: diss. of PhD. M., 2000; 324.
 8. Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrushin V.A., et al. Drug therapy of epilepsy in pregnant. *Pharmateka*. 2005; 9(104): 38–43.
 9. Adamian L., Zhidkova I.A., Berseneva V.V., et al. The choice of a method of contraception in women with epilepsy. *Pharmateka*. 2012; 4(237): 14–9.
 10. Fairgrieve S.D., Jackson M., Jonas P., et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Br. Med. J.* 2000; 321 (7262): 674–5.
 11. Battino D., Tomson T., Bonizzoni E. et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013; 54(9): 1621–7.
 12. Grebenuk O.V. Svetlik M.V., Alifirova V.M., et al Clinical predictors of increased frequency of generalized electroencephalographic seizures in gestational and postpartum periods. *Bull. sib. medicine*. 2013; 5(12): 24–30.
 13. Kotov A.S., Tolstova N.V. Provocateurs seizures in adult patients with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy. *Wedge. Neurology*. 2010; 1: 17–21.
 14. The EURAP Study Group. Seizures control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology*. 2006; 66(3): 354–60.
 15. Vlasov P.N., Petrushin V.A. Epilepsy therapy in preparation for pregnancy and its management. *Current therapy in psychiatry and neurology*. 2013; 3–4: 32–8.
 16. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011.; 10(7): 609–17.
 17. Kiseleva L.G., Kalinina L.P., Chumakov G.N. et al. Effect of maternal anticonvulsant therapy on the fetus and newborn. Doctor-graduate student. 2011; 2.2(45): 363–72.
 18. Herdandez-Diaz S., Smith C.R., Shen A. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78(21): 1692–9.
 19. Vlasov P.N. Epilepsy during pregnancy. *Epilepsiya i paroksizmalnie sostoyaniya*. 2009; 1(1): 8–13.
 20. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, in women and men: Guideline for doctors. Moscow. 2010; 720 p.
 21. Shnyder N.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V., et al. Structure and occurrence rate of adverse events on antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Problemi zhen'skogo zdoroviya*. 2011; 6(2): 74–8.
 22. Poverenova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A., et al. Optimization of women with epilepsy management. *Medicinsky almanac*. 2011; 14(1): 180–3.
 23. Grebenyuk O.V., Kazennih T.V., Alifirova V.M., Semke V.Ya. Specialty care for epilepsy patients in the Tomsk region: experience of interdisciplinary center of paroxysmal states preventive care. *Sibirskiy vestnik psichiatrii i narkologii*. 2010; 4(61): 51–5.

Статья поступила 11.11.2013. Принята к печати 20.03.2014.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДРАЗРЕШЕНИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ И ВРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

Ф.А.Овсянников, Д.О.Иванов,

ФБГУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

*В статье представлены данные по сравнительной эффективности традиционного хирургического лечения с комбинированным применением эндоваскулярных технологий при оперативном абдоминальном родоразрешении у пациенток с вращением и предлежанием плаценты. **Материал и методы.** Обследована 51 пациентка с полным предлежанием плаценты. Основную группу составили 16 беременных женщин с патологической плацентацией, прооперированных по комбинированной методике с использованием временной эмболизации маточных артерий. У 9 пациенток имелось истинное вращение плаценты, у 7 – полное предлежание без признаков ее вращения. Пациентки двух групп не отличались по своему дооперационному состоянию. **Результаты.** При сравнении результатов традиционного хирургического лечения и комбинированных операций с применением ЭМА у пациенток с вращением плаценты была обнаружена статистически достоверная разница в объемах абсолютной и относительной кровопотери. Комбинированное применение временной ЭМА позволило избежать случаев экстирпации матки у пациенток основной группы. В контрольной группе все вмешательства, выполненные при вращении плаценты, сопровождались экстирпацией матки.*

Ключевые слова: предлежание плаценты, вращение плаценты, эмболизация маточных артерий, беременные, женщины.

Estimation of endovascular embolization of uterine arteries during surgical delivery in women with placenta previa and placenta accrete

F.A.Ovsyannikov, D.O.Ivanov

«Federal medical investigation centre them V.A. Almazova», St. Petersburg

*To compare the effectiveness of the traditional surgical treatment combined with the use of endovascular techniques in surgical abdominal delivery in women with placenta previa and placenta accreta. **Materials and Methods.** The study included 51 patient with a placenta previa. The main group consisted of 16 pregnant women with abnormal placentation, operated by a combined procedure using a temporary uterine artery embolization. 9 patients had a real of the placenta accreta, 7 – placenta previa, without evidence of its invasion in myometrium. **Results.** The patients of two groups had no differences in their preoperative state. Comparing the results of traditional surgical treatment and combined operations with the use of uterine artery embolization in patients with the placenta accrete, there was a statistically significant difference in the absolute and relative amounts of blood loss. The combined use of the UAE managed to avoid cases of hysterectomy in patients of the main group.*

Key words: placenta previa, rotation of the placenta, uterine artery embolization, pregnant, women.

Нарушение прикрепления плаценты связано с повышенным риском развития ее преждевременной отслойки, послеродовых кровотечений, внутриутробной и интранатальной гибели плода [1]. Приращение плаценты возникает у 9% беременных женщин, имеющих предлежание плаценты, и у 0,004% женщин без предлежания [2]. Частота приращения плаценты возрастает с увеличением возраста беременной женщины и при наличии у пациенток рубца на матке. Например, после кесарева

сечения, консервативной миомэктомии достигает 39% [2].

Предлежание плаценты (*placenta previa*) представляет собой патологию ее прикрепления и обусловлено неправильным расположением плацентарного диска в полости матки [2]. В норме плацента располагается в пределах тела матки по передней или задней ее стенке, с возможным переходом на правые или левые ребра матки. Обычно нижний полюс плаценты располагается выше

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянников Филипп Андреевич, с.н.с., к.м.н., НИЛ физиологии и патологии беременности и родов «Федерального медицинского исследовательского центра» им. В. А. Алмазова. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., директор Перинатального центра «Федерального медицинского исследовательского центра» им. В.А. Алмазова, главный перинатолог России. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

уровня нижнего сегмента матки. Если нижний край плаценты располагается выше области внутреннего зева, но не достигает его, диагностируют низкую плацентацию; в случаях когда плацентарный диск располагается в нижнем сегменте матки и нижний полюс плаценты достигает внутреннего зева – о краевом предлежании. Если нижний край плаценты не полностью перекрывает область внутреннего зева, – о частичном предлежании плаценты. Когда плацента полностью перекрывает внутренний зев шейки матки, распространяясь на противоположную сторону матки, диагностируют полное предлежание плаценты [3].

Первичным методом диагностики патологии прикрепления плаценты является ультразвуковое исследование, позволяющее выявить патологию уже в начале II триместра беременности, после 14-й недели, когда процесс плацентации уже завершен [4]. Необходимо использование доплерометрии, с помощью которой, при подозрении на приращение плаценты, определяется наличие в толще миометрия участков с лакунарным типом кровотока, повышение кровотока между маткой и мочевым пузырем, определение кровотока в области рубца после кесарева сечения [5]. Однако, при расположении плаценты по задней стенке матки или по ребрам матки определить наличие приращения плаценты с помощью доплерометрии не всегда представляется возможным. Такие пациентки требуют более высокоинформативных методов диагностики, одним из которых является магнитно-резонансная томография [6]. В настоящее время подозрение на приращение плаценты у беременной женщины является основным показанием к выполнению магнитно-резонансной томографии плаценты на этапе планирования срока и объема оперативного вмешательства [7]. В зависимости от степени инвазии плаценты в миометрий различают такие формы, как плотное прикрепление, когда ворсины хориона проникают в более глубокие слои децидуальной оболочки, или вращение плаценты, когда ворсины хориона проходят глубже децидуальной оболочки и проникают в мышечный слой.

При наличии патологической плацентации предпочтение отдается выполнению органосохраняющих операций. Все чаще появляются сообщения об успешном применении методики эмболизации маточных артерий, позволяющей сохранить матку [8, 9]. Методом родоразрешения женщин с нарушением прикрепления плаценты является операция кесарева сечения, однако во многих случаях объем оперативного вмешательства расширяется до надвлагалищной ампутации или экстирпации мат-

ки из-за возникших осложнений, в виде массивного кровотечения при ее отделении. Это опасное для жизни беременной женщины осложнение, как правило, выявляется во время родов. В связи с этим, своевременное выявление и точное определение нарушения прикрепления плаценты и его вида, а также предоперационная подготовка имеют решающее значение, поскольку значительно снижают риск интраоперационных осложнений и приводят к более благоприятным исходам [10]. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) в настоящее время широко используется при предлежании, вращении плаценты как за рубежом, так и в России. Совокупный отечественный опыт применения ЭМА, по данным литературы, превышает 3000 вмешательств.

Активному внедрению этой технологии в практику акушерско-гинекологических и хирургических стационаров страны способствуют стремительное развитие эндоваскулярной хирургии, появление новых современных ангиокардиографических аппаратов, наличие необходимых инструментов для ЭМА и эмболизационных препаратов, а также достаточно простая техника выполнения самого вмешательства. Традиционно она заключается в пункции и катетеризации бедренной артерии по Сельдингеру, введении в маточные артерии под контролем рентгенотелевидения специальных катетеров с последующей инфузией взвеси частиц поливинилалкоголя в смеси 0,9% раствора натрия хлорида и рентгеноконтрастного вещества.

Цель исследования. Сравнить эффективность традиционного хирургического лечения с комбинированным применением эндоваскулярных технологий при оперативном абдоминальном родоразрешении у пациенток с вращением и предлежанием плаценты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения

ФБГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия и Городской родильный дом №9, Санкт-Петербург, Россия, 2011–2013 год.

Дизайн: ретроспективный анализ историй болезни.

Критерии отбора. Истории болезни пациенток с доношенным сроком беременности, перенесших абдоминальное родоразрешение по поводу предлежания плаценты.

Критерии исключения – кесарево сечение, выполненное в экстренном порядке, коагулопатии в анамнезе.

В ретроспективное исследование включили данные 51 пациенток с полным предлежанием пла-

центры. Диагноз предлежания плаценты устанавливался первично при ультразвуковом исследовании. Степень инвазии плаценты в миометрий оценивалась с помощью доплерометрического исследования кровотока в области плаценты. При подозрении на вращение плаценты проводилась магнитно-резонансная томография матки на 32–36 неделях беременности.

Для анализа были сформированы две группы – основная и контрольная. Основную группу составили 16 беременных женщин с патологической плацентацией (9 – с истинным вращением плаценты и 7 – с полным предлежанием без признаков вращения), прооперированных по комбинированной методике с использованием временной эмболизации маточных артерий в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Операция кесарева сечения выполнялась под общей комбинированной анестезией (эндотрахеальный наркоз) в условиях рентгеноперационной с предварительной двусторонней катетеризацией передней порции внутренних подвздошных артерий, с последующим ангиографическим контролем положения катетера. Среднее время рентгенокоскопии составило 7,6 мин (временной диапазон от 4 мин 17 сек до 26 мин 33 сек). Постановка катетера осуществлялась в условиях эпидуральной анестезии.

После вхождения в брюшную полость и обнажения нижнего сегмента матки выполнялась временная эмболизация маточных артерий, после этого матка рассекалась поперечным разрезом в области нижнего сегмента, извлекался плод. Плацентарная ткань удалялась рукой, участки вращения

плаценты в миометрий иссекались либо прошивались отдельными швами.

Контрольную группу составили 35 женщин с патологией плацентации (5 – с истинным вращением и 30 – без признаков вращения), которым была выполнена стандартная операция кесарева сечения без комбинированной временной ЭМА на базе городского родильного дома №9 Санкт-Петербурга. У 5 пациенток имелось истинное вращение плаценты, у 30 – предлежание без признаков вращения.

Оценивали объем кровопотери методом взвешивания и подсчета использованных салфеток, контролем отделяемого по дренажам из малого таза, брюшной полости, объем собранной крови при аутогемореинфузиях.

Срок нахождения в стационаре во всех группах пациенток составил от 7 до 16 койко-дней.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., USA). Учитывая малый объем выборки и ненормальность распределения, достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни и с помощью точного критерия Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении результатов традиционного хирургического лечения и комбинированных операций с применением ЭМА у пациенток с вращением плаценты была обнаружена статистически достоверная разница в объемах абсолютной и относительной кровопотери (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Сравнение результатов традиционного абдоминального родоразрешения или вмешательства с предварительной эмболизацией маточных артерий у пациенток с вращением и без вращения плаценты

Группы	Основная	Контрольная	<i>p</i>
С вращением	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 5	
Абсолютная кровопотеря, мл	1100 (1000;1700)	2500 (2000;3500)	0,02
Относительная кровопотеря, мл/кг	15,7 (12,2;20)	38,5 (30,3;47,3)	0,003
Объем трансфузии эр. концентрата, мл/кг	3,7 (1,5–6,2)	7,7 (6,9–9,1)	0,02
Частота экстирпации матки	1 (11,1%)	5 (100%)	<0,001
Без вращения	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 30	
Абсолютная кровопотеря, мл	800 (700–1200)	775 (600–1000)	0,57
Относительная кровопотеря, мл/кг	12,1 (9,9–18,5)	11,1 (8,5–14,9)	0,34
Объем трансфузии эр. концентрата, мл/кг	3,21 (0,21–8,77)	0 (0–4,17)	0,35
Частота экстирпации матки	0	0	

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля) или абсолютного числа пациентов и % от числа пациенток в группе. *n* – число пациенток в группах. *p* – достоверность различий между основной и контрольной группой.

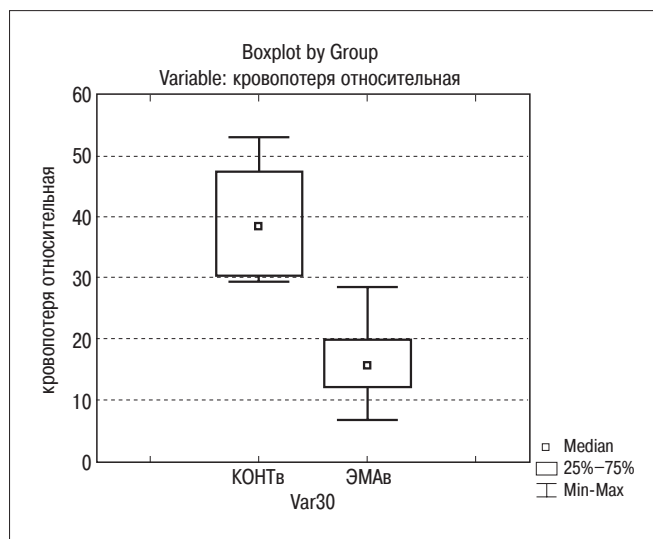


Рисунок 1. Объем относительной кровопотери при применении эмболизации и при традиционном лечении

Кроме того, как видно из данных, представленных на *рис. 2*, женщины основной группы нуждались в достоверно меньших объемах гемотрансфузии. Необходимо отметить, что в контрольной группе для восполнения кровопотери применялась донорская эритроцитарная взвесь, а в основной — только эритроконцентрат, полученный методом аппаратной реинфузии.

Комбинированное применение временной ЭМА позволило избежать случаев экстирпации матки у пациенток основной группы. В контрольной группе все вмешательства, выполненные при вращении плаценты, сопровождалась экстирпацией матки (*табл. 1*).

Мы не обнаружили достоверных различий в сроках лечения в ОАРИТ и пребывания в стационаре при использовании традиционного хирургического лечения и комбинированных операций с применением ЭМА у пациенток с вращением плаценты. В то же время две женщины из контрольной группы потребовали перевода в специализированные отделения (урологическое и абдоминальной хирургии) в связи с развившимися послеоперационными осложнениями.

При сравнении результатов традиционного хирургического лечения и комбинированных операций с применением ЭМА у пациенток без вращения плаценты (таблица) не было обнаружено достоверных различий в объеме кровопотери и необходимой для ее коррекции гемотрансфузии. Основная и контрольная группы не различались по частоте выполнения экстирпации матки, срокам лечения в ОАРИТ и времени пребывания в стационаре.

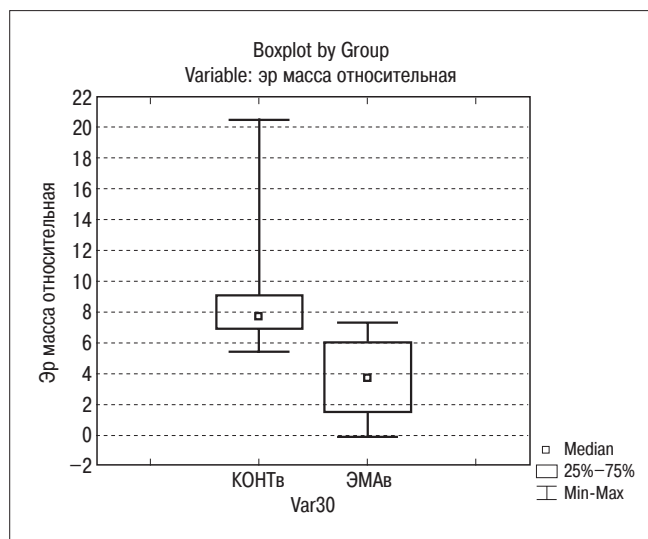


Рисунок 2. Относительный объем использованной эритроцитарной массы при применении эмболизации и при традиционном лечении

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая небольшое количество наблюдений и ретроспективный характер сравнения, уровень доказательности нашего исследования не может быть оценен как очень высокий. Тем не менее, удалось продемонстрировать эффективность комбинированных операций с применением временной ЭМА у пациенток с вращением плаценты. В то же время это исследование не выявило преимуществ комбинированной методики по сравнению с традиционной у женщин с предлежанием без признаков вращения плаценты. Надо отметить, что нами не найдено данных в литературных источниках, позволяющих подтвердить либо опровергнуть наше предположение. Таким образом, по нашему мнению, возникает необходимость продолжить изучение этой проблемы, но уже в виде проспективного рандомизированного исследования среди пациенток с предлежанием плаценты, без признаков ее вращения.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с вращением плаценты временная ЭМА при оперативном абдоминальном родоразрешении достоверно улучшает течение интраоперационного периода и снижает инвалидизацию женщин.

2. У пациенток с предлежанием плаценты без признаков вращения не выявлено преимуществ комбинированной временной ЭМА перед традиционным абдоминальным оперативным родоразрешением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комиссарова Л.М., Васильченко О.Н. Органосберегающая тактика родоразрешения при истинном приращении плаценты. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 6: 25–8.
2. Труфанов Г.Е., Панов Г.Е. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. СПб. 2008: 38–44.
3. Труфанов Г.Е., Иванов Д.О., Рязанов В.В. и др. Клинический опыт использования магнитно-резонансной томографии у беременных женщин с патологической плацентацией для планирования тактики родоразрешения. Проблемы женского здоровья. 2013; 8 (1): 44–50.
4. Самойлова Т.Е., Голубев В.А. Применение чрескожной артериальной эмболизации в акушерстве и гинекологии. Акуш и гин. 2005; 4: 9–11.
5. Tan C.H., Tay K.H., Sheah K. et al. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accrete. Am J Roentgenol. 2007; 6: 1158–63.
6. Karam A.K., Bristow R.E. et. al. Argon beam coagulation facilitates management of placenta percreta with bladder invasion. Obstet Gynecol. 2003; 102 (3): 555–6.
7. Курцер М.А., Панин А.В., Сушевич Л.В. Перевязка внутренних подвздошных артерий как альтернатива гистерэктомии при массивных акушерских кровотечениях. Акуш и гин. 2005; 4: 12–5.
8. Bodner L.J., Noshier J.L., Gribbin C. et al. Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. Cardiovasc Intervent Radiol 2006; 29 (3): 354–61.
9. O'Brein J.M., Barton J.R., Donaldson E.S. The management of placenta percreta conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 (6): 1632–8.
10. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Реальное время, Москва – 2005. С. 45–7.
11. Sofiah S. Placenta accreta: clinical risk factors, accuracy of antenatal diagnosis and effect on pregnancy outcome. Med J Malaysia. 2009; 64 (4): 298–302.
12. Miller D.A., Chollet J.A., Goodwin T.M. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete. Am J Obstetrics Gynecology. 2007; 4: 210–4.
13. Warshak C.R., Eskander R, Hull A.D. et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. Obstet Gynecol 2006; 108(1): 573–81.
14. Chou M.M., Ho ESC, Lee Y.H. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by trasabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstetrics Gynecology. 2000; 15: 28–35.
15. Palacios Jaraquemada J.M., Bruno C.H. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation and new findings. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84(1): 716–24.
16. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. Radiographics 2008; 28: 1905–16.
17. Levine D., Barnes P.D., Edelman R.R. Obstetrics MR imaging. Radiology 1999; 211: 609–17.
18. Dwyer B.K., Belogolovkin V., Tran L. et al. Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta. Sonography or Magnetic Resonance Imaging. J Ultrasound Med. 2008; 27: 1275–81.
19. Chan Ben CP., Lam H. SW. Conservative management of placenta praevia with accreta. Hong Kong Med. 2008; 14 (6): 479–84.
20. Lam G., Kuller J., McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accrete. J Soc Gynecol Investig. 2002; 9: 37–40.
21. Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26: 89–96.
22. Lax A, Prince MR, Mennitt KW. et al. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. Magn Reson Imaging 2007; 25: 87–93.
23. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Панова В.О. и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов (ред. Г.Т. Сухих). М. 2009: 113–26.

REFERENCES

1. Komissarov L.M. Vasil'chenko O.N. Uterus saving tactics of delivery in placenta accreta. Russian Bulletin obstetrician., 2009; 6: 25–8.
2. Trufanov G.E., Panov G.E. X-rays diagnostic in gynecology. St. Petersburg. 2008: 38–44.
3. Trufanov G.E., Ivanov D.O., Ryzanov V.V. et al Clinical experience of magnetic resonance imaging in pregnant women with abnormal placentation. Planing and tactics for delivery. Problems of women's health. 2013; 8 (1): 44–50.
4. Samoilov T.E., Golubev V.A. The use of percutaneous arterial embolization in obstetrics and gynecology. Obst. and gin. 2005; 4: 9–11.
5. Tan C.H., Tay K.H., Sheah K. et al. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accrete. Am J Roentgenol. 2007; 6: 1158–63.
6. Karam A.K., Bristow R.E. et. al. Argon beam coagulation facilitates management of placenta percreta with bladder invasion. Obstet Gynecol. 2003; 102 (3) : 555–6.
7. Kurtser MA, AV Panin, Sushchevich LV Ligation of the internal iliac arteries as an alternative to hysterectomy with massive obstetric hemorrhage. Obstetrics and gin. 2005; 4: 12–5.
8. Bodner L.J., Noshier J.L., Gribbin C. et al. Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. Cardiovasc Intervent Radiol 2006; 29 (3) : 354–61.
9. O'Brein J.M., Barton J.R., Donaldson E.S. The management of placenta percreta conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 (6) : 1632–8.
10. Medvedev M.V. Prenatal sonography. Real-time, Moscow – 2005. S. 45–7.

11. Sofiah S. Placenta accreta: clinical risk factors, accuracy of antenatal diagnosis and effect on pregnancy outcome. Med J Malaysia. 2009; 64 (4) : 298–302.
12. Miller D.A., Chollet J.A., Goodwin T.M. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete. Am J Obstetrics Gynecology. 2007; 4: 210–4.
13. Warshak C.R., Eskander R, Hull A.D. et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. Obstet Gynecol 2006; 108(1): 573–81.
14. Chou M.M., Ho ESC, Lee Y.H. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by trasabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstetrics Gynecology. 2000; 15: 28–35.
15. Palacios Jaraquemada JM., Bruno C.H. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation and new findings. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84(8): 716–24.
16. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. Radiographics 2008; 28: 1905–16.
17. Levine D., Barnes P.D., Edelman R.R. Obstetrics MR imaging. Radiology 1999; 211: 609–17.
18. Dwyer B.K., Belogolovkin V., Tran L. et al. Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta. Sonography or Magnetic Resonance Imaging. J Ultrasound Med. 2008; 27: 1275–81.
19. Chan Ben CP., Lam H. SW. Conservative management of placenta praevia with accreta. Hong Kong Med. 2008; 14 (6): 479–84.
20. Lam G., Kuller J., McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accrete. J Soc Gynecol Investig. 2002; 9: 37–40.
21. Comstock C.H. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26: 89–96.
22. Lax A., Prince M.R., Mennitt K.W. et al. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. Magn Reson Imaging. 2007; 25: 87–93.
23. Ordzhonikidze N.V., Emelyanov A.I., Panov V.O. etc. Pregnancy and childbirth in diseases of the urinary organs. M., 2009: 113–26.

Статья поступила 10.12.2013. Принята к печати 12.05.2014.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАССОВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЙОДОДЕФИЦИТА СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Д.Е. Соболева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Э.А. Тер-Оганесянц

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) до сих пор являются актуальной проблемой здоровья населения, особенно среди групп высокого риска. Цель исследования. Оценить йодобеспечение и потребление йода среди женщин репродуктивного возраста Санкт-Петербурга. Материалы и методы. Было обследовано 143 женщины репродуктивного возраста (18–44 лет), проживающих в Санкт-Петербурге более 3 лет. Все обследованные заполнили опросник по питанию, были осмотрены эндокринологом, произведена пальпация ЩЖ, однократно забрана порция дневной мочи (до 12.00), с последующим определением концентрации йода в моче и расчетом медианы йодурии. Результаты. Медиана йодурии составила 81,0 мкг/л. Избыточное потребление йода имели 11,9% женщин; адекватное потребление йода – 27,3%; легкий ЙД – 39,9%; умеренный ЙД – 18,9%; выраженный ЙД – 2,1% женщины. Только 44,1% женщин используют йодированную соль. Заключение. Большинство обследованных женщин репродуктивного возраста находятся в состоянии легкого ЙД. Вероятно, использование йодированной соли, как основного метода профилактики йододефицитных заболеваний, не достаточно эффективно.

Ключевые слова: женщины, репродуктивный возраст, йод, йододефицит, йодированная соль.

Assessment of iodine supplementation in women of reproductive age living in Saint-Petersburg

D.E. Soboleva, S.V. Dora, A.R. Volkova, E.A. Ter-Oganesyants

First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg

Iodine deficiency disorders (IDD) are still the actual public health problem, especially among high-risk groups. The purpose of the study. To assess of iodine status and iodine intake of women of reproductive age living in Saint-Petersburg. Materials and methods. We surveyed 143 women of reproductive age from 18 up to 44 years old living in Saint-Petersburg more than 3 years. All the participants filled out a questionnaire on diet, were examined by the endocrinologist, the thyroid palpation was performed, once daily urine was taken in order to determine urinary iodine concentration (UIC) and to calculate of median UIC. Results. The median UIC was 81,0 mg/l (12,0–395,0). Above requirements of iodine intake had 11,9% of participants, 27,3% – iodine sufficiency, mild iodine deficiency (ID) – 39,9%, moderate ID – 18,9%, severe ID – 2,1%. Only 44,1% of women use iodized salt (IS). Goiter by palpation was found in 8,4% of participants. Conclusion. Most of the examined women of reproductive age have mild ID. Probably use IS as the main method of the prevention of IDD is not effective enough.

Key words: women, reproductive age, iodine, iodine deficiency.

Йод – это один из важных микроэлементов, который человек получает только извне в основном с продуктами питания, но также с йодными компонентами лекарств, дезинфицирующих средств, рентгено-контрастирующих агентов [1–3]. Как известно, ЙДЗ – это заболевания, которые можно предупредить [4–6]. Основными способами профилактики йододефицита (ЙД) являются: использование йодированной соли – массовая профилактика среди всех когорт населения – и применение пре-

паратов йодида калия – групповая/индивидуальная профилактика среди представителей групп риска развития ЙДЗ [1, 4–6]. Однако, несмотря на усилия ведущих международных организаций по борьбе с ЙД, во всем мире около 2 млрд человек имеют недостаточное потребление йода и около 50% континентальной Европы пребывают в легком ЙД [1, 3, 6–9]. Российская Федерация (РФ) не является исключением из правил. На всей территории России не существует регионов, где население не подверга-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболева Дарья Евгеньевна, аспирант кафедры факультетской терапии, врач-эндокринолог ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел.: (812) 234-34-24

Дора Светлана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач-эндокринолог ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Волкова Анна Ральфовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, врач-эндокринолог ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Тер-Оганесянц Эльвира Александровна, студентка ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

лось бы риску развития заболеваний, связанных с недостатком йода в питании [5–10]. Проявления ЙДЗ различны и зависят от ряда факторов, но в основе всех лежит нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) [9, 11]. Наиболее серьезные последствия недостатка йода в питании встречаются в группе риска, основными представителями которой принято считать беременных и кормящих женщин, детей от 0 до 3 лет [4–6]. Во время беременности потребность в тиреоидных гормонах, а следовательно, в йоде, увеличивается, поэтому женщины репродуктивного возраста, то есть способные зачать и родить, не должны иметь даже легкий ЙД. В связи с чем, эту когорту населения относят к дополнительной группе риска по развитию ЙДЗ, а проведение эпидемиологических исследований по оценке йодобеспечения и приверженности методам массовой профилактики ЙДЗ среди женщин репродуктивного возраста является весьма актуальным [4, 6]. Сотрудники кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени академика Г.Ф. Ланга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ) занимаются изучением проблемы ЙД с 1999 г.

Целью настоящего исследования явилось оценить йодобеспечение и потребление йода среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование было проведено на кафедре факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ и в лаборатории клинической биохимии Эндокринологического научного центра Министерства здравоохранения РФ (Москва) в течение мая, ноября–декабря 2013 г. и февраля–апреля 2014 г.

Участники исследования

Йодобеспечение населения оценивали методом случайной выборки студентов 4–6 курсов, интернов, ординаторов и врачей ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, а также студентов других вузов и представителей иных специальностей 18–44 лет, проживающих в Санкт-Петербурге.

Исследование было одобрено Этическим Комитетом ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, все участники прослушали информацию по проблеме и профилактике ЙД и на добровольной основе подписали информированное согласие.

Критерии включения: женщины в возрасте 18–44 лет, постоянно (не менее 3 лет) проживающие в Санкт-Петербурге, подписавшие информированное согласие. **Критерии невключения:** любое известное аутоиммунное заболевание ЩЖ в анамнезе, острое или обострение любого хронического заболевания, введение рентгено-контрастного вещества менее 1 года назад, использование растворов йода в течение 5–7 дней до исследования.

Обследование

Оценка йодурии выполнена церий-арсенидовым методом (реакция Sandell-Kolthoff) в лаборатории клинической биохимии (руководитель А.В. Ильин) Эндокринологического научного центра Министерства Здравоохранения РФ (Москва).

Концентрацию йода оценивали в разовой порции дневной мочи (до 12.00).

Степень тяжести ЙД оценивалась по уровню медианы йодурии, предложенной ВОЗ: более 200 мкг/л – избыточное потребление йода, 100–200 мкг/л – адекватное потребление йода, 50–99 мкг/л – легкий ЙД, 20–49 мкг/л – умеренный ЙД, менее 20 мкг/л – выраженный дефицит йода [3–7, 13].

Степень зоба основывалась на классификации ВОЗ от 2001 г. Оценка ЩЖ произведена с помощью метода пальпации [4–6].

Для оценки приверженности населения методам массовой профилактики ЙДЗ все участницы исследования заполняли краткий опросник, важными вопросами в котором были: употребление йодированной соли, продуктов, богатых йодом, оценка своего характера питания.

Статистическая обработка

Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы SPSS 16.0 (SPSS Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы (25; 75 процентиля) – при распределении, отличающемся от нормального (значения йодурии). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и U-теста Манна-Уитни соответственно. Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы < 5 – с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Работа поддержана грантом конкурса научных проектов молодых ученых ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обследовано 143 женщины (средний возраст: $23,72 \pm 0,33$ лет). Медиана йодурии женщин репродуктивного возраста составила 81,0 мкг/л (12,0–395,0), что соответствует легкому ЙД. Как показано на *рисунке 1*, большая часть женщин – 57 человек (39,9%) – находится в легком ЙД, нормальное йодобеспечение имеют только 39 участниц (27,3%).

По данным пальпации структурные изменения ЩЖ были выявлены у 12 женщин (8,4%). Из них диффузное увеличение ЩЖ – у 5 (3,4% от общего

числа обследованных) и узлы одной и/или обеих долей ЩЖ – у 7 (5%) человек

Приверженность методам профилактики ЙД и употребление продуктов, наиболее богатых йодом, представлены в *таблице 1*: используют йодированную соль дома только 63 женщины (44,1%); примерно столько же – 61 участница (42,7%) – не употребляют йодированную соль; не знают о том, какую соль используют в домашних условиях 19 женщин (13,3%). При сравнении медианы йодурии обследованных, использующих и не использующих йодированную соль дома, а также употребляющих и не

Таблица 1

Приверженность методам профилактики ЙДЗ, употребление продуктов, богатых йодом, и медиана йодурии женщин репродуктивного возраста

Употребление/прием	Ответ	N (%)	Медиана йодурии (мкг/л)	p
Йодированная соль	Да	63 (44,1)	86,0	0,2
	Нет	61 (42,7)	75,0	
	Не знаю	19 (13,3)	99,0	
Морская капуста	Да	51 (35,7)	91,0	0,256
	Нет	92 (64,3)	78,5	
Печень трески	Да	17 (11,9)	67,0	0,234
	Нет	126 (88,1)	84,5	
Рыба	Да	104 (72,7)	81,5	0,3
	Нет	38 (26,6)	81,5	
	Не указали ответ	1 (0,7)		
Морепродукты	Да	88 (61,5)	87,5	0,2
	нет	55 (38,5)	77,0	
Частое питание вне дома	Да	92 (35,7)	91,5	0,01
	Нет	51(64,3)	65,0	

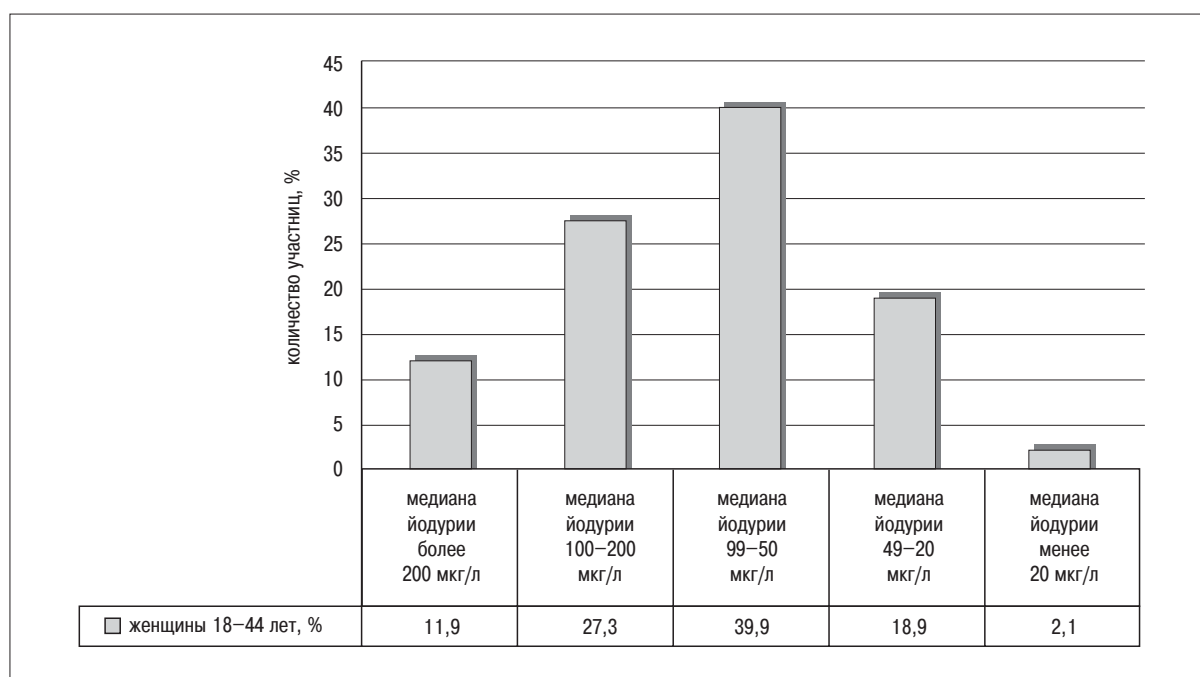


Рисунок 1. Йодный статус женщин репродуктивного возраста

употребляющих в пищу продукты, богатые йодом (морская капуста, печень трески, морепродукты, рыба), статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Более половины участниц часто питаются вне дома (92 человека), а при сравнении их медианы йодурии с медианой йодурии женщин, питающихся вне дома редко (51 человек), обнаружена статистически значимая разница ($p = 0,01$). Хотя и те, и другие обследованные находятся в легком ЙД, медиана йодурии выше у женщин, чаще питающихся вне дома (91,0 мкг/л и 65 мкг/л соответственно).

Из 143 обследованных только 25 женщин (17%) оценивают свое питание как правильное, сбалансированное, 100 участниц (70%) считают, что не всегда питаются правильно, остальные 18 обследованных (13%) постоянно питаются не правильно. Из всех обследованных 84,6% участниц являются врачами, ординаторами/интернами или студентками медицинского ВУЗа, их медиана йодурии составляет 89,0 мкг/л, что также соответствует легкому ЙД. Используют йодированную соль дома только 52 человека (43%), 51 участница (42%) не используют йодированную соль, остальные 17 участниц (15%) не знают о том, какую соль используют дома.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей стране использование йодированной соли было введено в 1999 г. Постановлением Правительства РФ №1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» [2, 3]. В ряде стран ближнего и дальнего зарубежья (США, Австралия, Греция, Финляндия, Польша, Латвия, Грузия, Армения и др.) принят закон по всеобщему (обязательному) йодированию соли. В этих странах ситуация с потреблением йода значительно улучшилась [1, 5, 9, 10, 12–14]. В нашей стране использование йодированной соли выполняется на добровольной основе, поэтому изучение потребления йода в различных группах населения представляется весьма актуальным.

Результаты исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, показывают, что все 143 обследованные женщины репродуктивного возраста имеют легкий дефицит йода. Как известно, методы профилактики ЙДЗ считаются успешными, если 90–95% обследованной группы населения следуют методам массовой профилактики ЙДЗ. В нашем исследовании только 44,1% участниц используют йодированную соль для приготовления пищи в домашних условиях [1, 46]. Медиана йодурии у женщин, использующих и не использующих йодированную соль дома, не являлась статистически значимой и все женщины имели легкую степень дефицита йода. Большая часть участниц (84,6%) являются либо студентами меди-

цинского ВУЗа, либо врачами, работающими по специальности, что предполагает большую осведомленность о значении йод-обеспечения и негативных последствиях недостатка поступления йода в организм. Однако, даже лица этой когорты следуют рекомендациям по профилактике ЙДЗ только наполовину и также находятся в легком ЙД.

Анализ химического состава пищевых продуктов, структуры питания различных групп населения России свидетельствует о невозможности обеспечить рекомендуемые нормы потребления йода с помощью традиционных продуктов питания [5]. Наши данные отражают легкий ЙД как среди лиц, употребляющих продукты, богатые йодом, так и среди тех, кто эти продукты не использует в пищу.

Надо отметить, что медиана йодурии женщин, часто питающихся вне дома, была достоверно выше (91,5 мкг/л) медианы йодурии женщин, которые питаются дома (65,0 мкг/л) ($p = 0,01$). Это может указывать на то, что организации общественного питания Санкт-Петербурга в большей степени придерживаются правил борьбы с ЙДЗ и используют только йодированную соль.

Показателем, косвенно отражающим проблему йодного дефицита, является общая частота зоба (число случаев зоба 1-й и 2-й степени в процентном отношении к общему числу обследованных) среди населения, равная или превышающая 5%. Данная рекомендация основывается на том, что среди населения, получающего достаточное количество йода, распространенность зоба должна быть достаточно низкой. Регион считается эндемичным, если зоб выявляется у 5–19,9% обследованных (наиболее рекомендованной группой в данном случае являются школьники 6–12 лет) [3–8]. В исследовании зоб 1-й и 2-й степени пальпаторно был обнаружен у 8,4% женщин. Однако следует помнить, что у лиц свыше 30 лет распространенность зоба не является надежным показателем текущего потребления йода, а метод пальпации, как известно, имеет достаточно высокую погрешность [4, 6].

ВЫВОДЫ

1. Женщины репродуктивного возраста г. Санкт-Петербурга находятся в состоянии легкого йододефицита, несмотря на рекомендованные меры по борьбе с ЙДЗ, принятые Постановлением Правительства Российской Федерации № 1119 в 1999 г.

2. Менее половины женщин репродуктивного возраста используют йодированную соль, которая является основным методом массовой профилактики ЙД.

3. Женщины, часто питающиеся вне дома, имеют достоверно более высокую (но не нормальную) медиану йодурии, что, возможно, отражает использование йодированной соли организациями общественного питания Санкт-Петербурга.

4. Добровольная модель использования йодированной соли, проводимая в Российской Федерации, вероятно, не достаточно эффективна среди женщин репродуктивного возраста, даже среди лиц, имеющих или получающих высшее медицинское образование.

ЛИТЕРАТУРА

- Zimmermann M.B. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition'. Iodine deficiency in industrialised countries. Proc Nutr Soc. 2010; 69(1): 133–43.
- Гриффин Дж., Охеда С. Перевод 5-го английского издания: Смирнов А.Н., Смирнова О.В. Физиология эндокринной системы. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008: 356–7.
- Zimmermann M.B. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009; 30(4): 376–408
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2007: 1–94.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. М., 2006: 1–52.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.1): 1–55.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина, 2007: 661–3.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva, World Health Organization, 2007; 8–39.
- Papanastasiou L., Vatalas I.A., Koutras D.A et al. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. (Review). Thyroid. 2007; 17 (8): 729–39.
- Герасимов Г.А. Как достичь цели устранения йододефицитных заболеваний в России: проблемы и решения. (Обзор). М.: 2008; 8–23.
- Brent G. A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2010; 20 (7): 755–61.
- Joseph G., Staehling NW, Hollowell N.W. et al. Iodine Nutrition in the United States. Trends and Public Health Implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(10): 3401–8.
- Герасимов Г.А., Акопян Т.Е., Басалисян М.С. и др. Полное устранение дефицита йода в питании населения Армении путем всеобщего йодирования пищевой поваренной соли. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2006; 2 (3): 51–5.
- Сехниашвили З.Ш., Сучдев П., Герасимов Г.А. Устранение дефицита йода в питании населения Грузии: результаты национального исследования в 2005 году. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2008; 4 (2): 48–51.

REFERENCES

- Zimmermann M.B. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition'. Iodine deficiency in industrialised countries. Proc Nutr Soc. 2010; 69(1): 133–43.
- Griffin J.E., Ojeda S.R. Textbook of endocrine physiology. Fifth edition. Oxford: University Press, 2004; 356–7.
- Zimmermann M.B. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009; 30(4): 376–408.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2007: 1–94.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A. and other. Iodine deficiency – a threat to the health and development of children in Russia. Solutions to the problem. National report. M., 2006: 1–52.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.1); 1–55.
- Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and Clinical thyroidology. M.: Медицина, 2007; 661–663.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva, World Health Organization, 2007; 8–39.
- Papanastasiou L., Vatalas I.A., Koutras D.A et al. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. (Review). Thyroid. 2007; 17 (8): 729–739.
- Gerasimov G.A. How to achieve the goal of eliminating iodine deficiency disorders in Russia: Problems and Solutions. (Review). M.: 2008: 8–23.
- Brent G. A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2010; 20 (7): 755–61.
- Joseph G., Staehling NW, Hollowell N.W. et al. Iodine Nutrition in the United States. Trends and Public Health Implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(10): 3401–8.
- Gerasimov G.A., Akopyan T.E., Basalisyian M.C. and other. Total elimination of iodine deficiency in the diet of the population of Armenia by universal salt iodination. Clinical and experimental thyroidology. 2006; 2 (3): 51–55.
- Sehniashvili Z., Suchdev P., Gerasimov G.A. Elimination of iodine deficiency in Georgia: results of national study in 2005. Clinical and experimental thyroidology. 2008; 4 (2): 48–51.

Статья поступила 03.03.2014. Принята к печати 12.05.2014.

РОЛЬ ЛЕЧЕБНЫХ ПЛАЗМОЭКСФУЗИЙ (АФЕРЕЗНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ) В ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЕЙ

В.В. Ветров¹, Г.Г. Бараташвили¹, В.А. Вьюгов³, В.А. Воинов², Д.О. Иванов¹, Т.В. Батракова¹, И.А. Рошупкина¹, В.Е. Васильев¹

- ¹ Институт перинатологии и педиатрии Федерального бюджетного государственного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова»;
- ² Институт пульмонологии государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург;
- ³ МБУЗ «Родильный дом», г. Таганрог Ростовской области

Цель исследования. Сравнить результаты применения у беременных с резус-иммунизацией аферезных технологий (АТ) и традиционных мер, включая внутрисосудистое переливание донорских эритроцитов (ПДЭ) внутриутробному плоду. **Материал и методы.** Наблюдали 180 беременных в разных учреждениях. АТ в основной группе (117 беременных) включала три разных подхода. В 1-й подгруппе 84 беременным в среднем проводили 8,7 сеансов центрифужного малообъемного плазмафереза (ПА) в сочетании с ультрафиолетовым облучением крови. Во 2-й подгруппе 16 беременным выполняли курс из 4 сеансов среднеобъемного мембранного ПА с введением в 28 недель беременности иммуноглобулина (ИГ). В 3-й подгруппе (17 беременных) выполняли курсы из 4–5 сеансов среднеобъемного ПА (девять человек), плазмообмена (ПО) на криосорбированную аутоплазму или 5% раствор альбумина (5), чередования этих операций с каскадной плазмафильтрацией у трех женщин. В качестве контроля использовали данные обследования и лечения у 63 женщин. Пациентки соответственно подгруппам основной группы в каждом триместре беременности получали: 1. только десенсибилизирующую терапию (19 человек); 2. сочетание десенсибилизирующей терапии с аллопластикой кожного лоскута женщине от отца ребенка (15 человек); 3. сочетание десенсибилизирующей терапии с операциями ПДЭ плоду (1,9 на человека; 29 человек). **Результаты.** Во всех подгруппах при использовании АТ получены более благоприятные, чем в контроле, исходы беременности. Наилучшие результаты были во 2-й подгруппе, наихудшие – при проведении ПДЭ плоду. В целом в основной группе преждевременные роды, кесарево сечение, гипоксия плода при рождении и замещение переливание крови новорожденному были соответственно в 1,6, 2,2, 2,0 и 4,1 раза реже, чем в контроле. Перинатальная смертность составила соответственно 8,5/1000 и 63,5/1000. **Заключение.** При резус-иммунизации у беременных методом выбора являются безопасные курсы АТ (вид их – в зависимости от технических возможностей учреждения), которые должны проводиться в сочетании с ИГ под контролем уровня резус-антител (1:32 и выше) в плазме крови матери. Опасная процедура ПДЭ плоду должна быть операцией резерва и проводиться только при неэффективности АТ.

Ключевые слова: плазмоэкспузия, беременность, резус-иммунизация, плод.

The role of medical plasma exchanges (apheresis technology) in treatment by the pregnant women with rhesus-immunization

V.V. Vetrov¹, G.G. Baratashvili¹, M.A. Vyugov³, V.A. Voinov², D.O. Ivanov¹, T.V. Batrakova¹, I.A. Rochupkina¹, V.E. Vasiliev¹

- ¹ The Institute of Perinatology and Pediatrics of Federal budget state establishment «Federal medical investigation centre them V.A. Almazova», St. Petersburg,
- ² The Institute pulmonology state medical university by name acad. I.P.Pavlov, Saint-Petersburg,
- ³ The municipal budget establishment health MBUZ Maternity hospital town Taganrog Rostov region, Russia.

The purpose of the study. To compare the results of use in pregnant women with RH immunization apheresis technology (AT) and traditional measures, including intravascular donor erythrocyte transfusion (ITE) to the intrauterine fetus. **Materials and methods.** Watched 180 pregnant in different institutions. AT in main group (117 pregnant) included three different approaches depending on titres rhesus-antibodies in plasma of blood. In 1 subgroup to the 84 pregnant in average conducted 8,7 session of centrifuge small-volume plasma-apheresis (PA) in combination with ultraviolet blood irradiation. In 2 subgroup to the 16 pregnant performed course of 4 sessions of middle-volume membrane PA with introduction in 28 week gestation immunoglobulin IG. In 3 subgroup (17 pregnant) performed courses of 4–5 sessions middle-volume PA (nine people), plasmaexchange (PE) on cryosobtion autoplasm or 5 % solution albumin (five people), alternation this operations with cascade plasmafiltration (CPF) in three women. As control used survey data and data of treatment in 63 women. Patients respectively subgroups of main group in each trimester of pregnancy received: 1) only desensibilizing therapy (19 people); 2) combination desensibilizing therapy with alloplastic of skin flap to the woman from father of child (15 people); 3) combination desensibilizing therapy with operations ITE to the fetus (1,9 per person; 29 people). **Results.** In all subgroups at using AT obtained more favorable, than in control group, outcomes of pregnancy. The best outcomes were in 2 subgroup, worst – when conducting ITE to the fetus. In general in main group premature birth, caesarean section, hypoxia of fetus at birth and replacement transfusion of blood to the newborn were respectively in 1,6, in 2,2 and in 4,1 times less, than in control group. Perinatal mortality was respectively 8,5/1000 and 63,5/1000. **Conclusion.** In rhesus-immunization at pregnant method of choice is courses AT (type their-according to technical opportunities of institution), which must conduct in combination with IG under control of level of rhesus-antibodies (1:32 and more) in plasma of blood of mother. Dangerous procedure ITE to the fetus must be operation of reserve and make only at ineffectiveness AT.

Key words: plasmaexfusia, pregnancy, rhesus-immunization, fetus.

Согласно рекомендациям Российского национального руководства по акушерству, методом выбора терапии при резус-сенсibilизации у беременных является внутрисосудистое переливание донорских эритроцитов (ПДЭ) плоду с диагностированной гемолитической болезнью (ГБ) [1]. Аналогичной точки зрения придерживаются и некоторые другие авторы, которые к тому же «сожалеют о применении в некоторых клиниках нашей страны других методов лечения (десенсибилизирующая терапия, трансплантация беременной кожного лоскута от отца ребенка, гемосорбция, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов (ИГ), иммунсорбция), имеющих только историческое значение» [2].

Подобные установки не соответствуют реалиям жизни, поскольку в приказе МЗ РФ по высокотехнологической медицинской помощи при резус-иммунизации и привычном невынашивании беременным рекомендуются, с целью удаления резусных антител, аппаратный плазмаферез (ПА), селективная иммунсорбция, каскадная плазмофильтрация (КПФ) с последующим введением ИГ [3].

Мы располагаем 15-летним опытом использования при резус-иммунизации у беременных всех вышеупомянутых методов, в том числе и аферезных технологий (АТ), к которым относятся мало-, среднеобъемный ПА, плазмообмен (ПО) на альбумин, на криосорбированную аутоплазму (криоплазмсорбция – КПС) и каскадная плазмофильтрация (КПФ) [4, 5, 6].

Цель работы – сравнить результаты применения у беременных с резус-иммунизацией АТ и традиционных мер, включая ПДЭ плоду.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в трех разных учреждениях – в родильном доме №10 (1998–2010 гг.) и в Перинатальном центре (ПЦ) ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова» (2010–2013 гг.) г. Санкт-Петербурга, в родильном доме г. Таганрога (1998–2013 гг.).

Участники исследования

Исследование проводили у 180 беременных женщин с резус-иммунизацией, изучая и исходы гестации для их новорожденных детей.

Критерии включения женщин в исследование:

- несовместимость крови матери и отца ребенка по резус-фактору;
- отягощенный акушерский анамнез по резус-иммунизации (невынашивание беременности, среднетяжелая форма ГБ плода, гибель от ГБ);
- исходно (в начале беременности) высокий уровень титра резус-антител (1:32 и выше) подклассов IgG1 и IgG3.

Критерии исключения:

- наличие изолированного иммуноконфликта у матери и плода по системе АВ0;
- наличие общепринятых противопоказаний для проведения АТ – абсолютных (необратимые изменения со стороны жизненно-важных органов и кровотечения) и относительных (гипопротеинемия – общий белок крови <55 г/л, анемия – гемоглобин крови менее 90 г/л);
- УЗИ-признаки тяжелой ГБ, выявляемые с ранних сроков беременности;

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ветров Владимир Васильевич, д.м.н., с.н.с. НИЛ физиологии и патологии беременности и родов института перинатологии и педиатрии ФБГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова». Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 лит. Б; тел: (812) 272-89-69

Бараташвили Георгий Григорьевич, к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова». Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 лит. Б

Вьюгов Михаил Алексеевич, реаниматолог МБУЗ «Родильный дом». Адрес: 347905, Таганрог, ул. Асеевский пер., 3

Воинов Валерий Александрович, д.м.н. профессор, зав. отделением гравитационной хирургии крови клиники пульмонологии СПбГМУ им. И.П.Павлова. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., директор института перинатологии и педиатрии ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова». Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 лит. Б

Батракова Татьяна Валерьевна, врач института перинатологии и педиатрии ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова». Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 лит. Б

Рошупкина Ирина Анатольевна, м.н.с. НИЛ «Физиология и патология беременности и родов» ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова». Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 лит. Б

Васильев Владимир Егорович, к. м. н. зав. НИЛ «Физиология и патология беременности и родов» ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова». Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 лит. Б

- наличие врожденных пороков развития плода, несовместимых с жизнью.

Клиническая характеристика наблюдавшихся женщин и варианты проводимого лечения

Анализ проведен у 180 беременных с резус-иммунизацией, в возрасте 19–43 лет.

В *таблице 1* приведено число пациенток, получавших лечение, представлены варианты лечения в основной группе в зависимости от лечебного учреждения.

АТ по поводу резус-иммунизации беременности получали 117 женщин, которые составили основную группу. Эта группа была разбита на три подгруппы, в которых АТ проводили в разных вариантах, в зависимости от технических возможностей учреждения, наличия сопутствующей патологии у пациенток, уровней антител в крови.

В первой подгруппе из 84 женщин (роддом №10, г. Санкт-Петербург) в 12 наблюдениях, при наличии особо неблагоприятных данных в анамнезе, терапию начинали при подготовке к настоящей беременности. Проводили курс из 3–4 сеансов центрифужного малообъемного плазмафереза (ЦМПА); эксфузия за сеанс 300–400 мл плазмы, 15–20% от объема циркулирующей плазмы (ОЦП) с помощью центрифуги РС-6 и контейнеров для крови «Гемакон». Методику сочетали с ультрафиолетовым облучением крови (УФОК), усиливающим детоксикационный, рео-, иммунокорректирующие эффекты ПА [7]. При наступлении беременности всем 84 пациенткам проводили такой же курс ЦМПА с последующим выполнением поддерживающих сеансов ЦМПА в сочетании с УФОК один раз в две-три недели до срока родов. При повышении титра антител выше исходного уровня (у 29 женщин) беременным проводили повторный курс из четырех сеансов ПА. Отдельные процедуры, особенно при сочетании резус-иммунизации с преэклампсией, холестатическим гепатозом, проводили в среднеобъемном режиме, с плазмоэкспфузией

700–1000 мл. Плазмозамещение осуществляли изотоническим раствором натрия хлорида, 200 мл 10% глюкозы, полученной ранее аутоплазмой, очищенной с помощью методик гепаринкриопреципитации и на гемосорбенте (марки СУГС, ВНИИТУ-1 и др.) [8].

Всего за беременность пациентка с резус-иммунизацией получала от 5 до 15 процедур ЦМПА (в среднем 8,7 процедур на пациентку) в сочетании с УФОК (начинали после 20 недель беременности и выполняли за беременность не более 10 раз на аппарате «Изоolda», в дозе 1,5 мл/кг массы тела). Общее количество эксфузированной за всю беременность плазмы не превышало 2000–5000 мл (1–2 объема циркулирующей плазмы – ОЦП).

Во 2-й подгруппе (г. Таганрог) у 16 женщин основной группы (2-я подгруппа), начиная с 23–24 недель беременности с интервалом в 1–2 недели проводили на курс 4 сеанса среднеобъемного (21–40% плазмы от ОЦП) мембранного плазмафереза (МПА; отечественный аппарат «Гемофеникс» и мембранные плазмодифильтеры «ПФМ-800» и «Роса»). Помимо этого, после курса ПА, в 28–30 недель беременности пациентки получали внутривенно иммуноглобулин (ИГ) «Интрафект» в дозе по 5,0 г дважды с интервалом в два дня. За один сеанс МПА удаляли до $600 \pm 25,5$ мл аутоплазмы и общий объем плазмоэкспфузии за курс лечения составлял 1–1,5 ОЦП. Восполнение потерь плазмы проводили раствором натрия хлорида 400 мл, 200 мл 10% глюкозы и раствором ГЭК 300–400 мл в общем объеме, на 30–40% превышающем объем плазмоэкспфузии.

При третьем варианте 17 женщинам в 20–28 недель беременности (3-я подгруппа, ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова», г. Санкт-Петербург) проводили курсы различных методик АТ (4–5 процедур через день-два) в виде среднеобъемного МПА (9 женщин; аппарат «Гемофеникс», г. Москва), операций ПО на криосорбированную аутоплазму (КПС – 2 женщи-

Таблица 1

Варианты лечения больных с резус-иммунизацией в зависимости от учреждения

Учреждение	Основная группа (n = 117)	Контрольная группа (n = 63)
Роддом №10 г. Санкт-Петербург, n = 103	Мало-, среднеобъемный центрифужный ПА 84	19
Роддом г. Таганрога, n = 31	Среднеобъемный мембранный ПА 16	15
Перинатальный центр, г. Санкт-Петербург, n = 46	ПА, ПО, КПС, КПФ 17 (2)	29 (29)

Примечание: в скобках указано число случаев переливания донорских эритроцитов внутриутробному плоду.

ны) или на 5% раствор альбумина (3 женщины) и чередования этой операции с КПФ (3 женщины). Два последних вида операций выполняли в обязательном порядке при сочетании резус-иммунизации с преэклампсией, холестатическим гепатозом. Операции ПО, КПС проводили на аппарате НАЕМОН-ETICS PCS-2 (США), а КПФ – на аппарате ОСТО NOVA (Япония). Эти большеобъемные процедуры (ПО, КПС, КПФ) с обработкой не менее 1–1,5 ОЦП за сеанс, способствуют максимальному удалению из организма антител, антигенов, ЦИК и других патогенов [9, 10]. Таким образом, АТ беременным выполняли в разных модификациях и объемах с некоторыми особенностями:

- так называемую «десенсибилизирующую» медикаментозную терапию (см. ниже) резус-сенсibilизации не проводили вообще; при наличии сопутствующей патологии больным назначали симптоматические лекарственные средства (гипотензивные и прочие);
- мало-среднеобъемный ПА выполняли при уровнях антител в крови 1:32–1:256; лишь в трех наблюдениях уровни резус-антител были в пределах 1:512–1:1024;
- в 3-й подгруппе, в ФБГУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» среднеобъемный МПА, ПО, КПС и КПФ получали женщины из разных регионов России, как правило, запоздало, при титре антител в крови 1:1024–1:2048–1:4096. При этом в двух наблюдениях, при повторном поступлении беременных в стационар, соответственно в 33 недели (титр антител 1:2048, признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока 2 степени) и в 34 недели (титр антител 1:4096), вместо продолжения планируемых сеансов АТ однократно были выполнены ПДЭ плоду (*табл. 1*).

В качестве контроля использовали данные 63 женщин, соответственно для 1-й, 2-й и 3-й подгруппы – 19 (роддом №10, Санкт-Петербург), 15 (г. Таганрог) и 29 (ПЦ Санкт-Петербурга) человек. Все эти женщины получали в каждом триместре беременности традиционную десенсибилизирующую терапию, включавшую поливитамины с фолиевой кислотой по 0,4 мг/сут, «Аскорутин» по 1 таблетке 3 раза в сутки, глютаминовую кислоту 0,25 по 3 раза в сутки и эссенциале по 2 др. 3 раза в день в течение 14 дней, внутривенное введение 5% раствора 200 мл глюкозы с 5% раствором 5 мл аскорбиновой кислоты, 100 мг кокарбоксилазы и актовегина 5 мл в течение 7 дней, по показаниям назначали антикоагулянтную (фраксипарин), дезагрегантную (трентал, курантил) терапию и энтеросорбент энтеросгель.

Беременным из г. Таганрога (контроль во 2-й подгруппе) дополнительно к десенсибилизирующей терапии проводили аллопластику кожного лоскута женщине от отца ребенка, а женщинам в ПЦ Санкт-Петербурга (контроль для 3-й подгруппы женщин) выполняли операции ПДЭ плоду, в среднем на одну пациентку – 1,9 раз.

Данные возраста, анамнеза, исходные данные при беременности у пациенток в основной и в контрольной группах (как и в подгруппах) были идентичными.

В динамике лечения всем больным основной и контрольной групп проводили общеклинические, акушерские исследования, УЗИ, кардиотокографию, доплерометрию, использовали скрининг титра резус-антител в плазме крови беременных и их идентификацию.

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки данных использовали программу «Статистика», версия Excel 3.0, SPSS v.12. Применяли стандартные методы описательной статистики; данные предоставлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75% процентиля). Для сравнения данных использовали непараметрический критерий Mann-Whitney. Для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона. Для категориальных переменных данные представляли как доли (процентное отношение), сравнение проводилось с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первобеременных было только три из 180 (1,7%) женщин. У остальных изосенсибилизацию можно было связать с предыдущими родами (136 женщин), абортами (у 41), профилактику анти-D-глобулином получили только семь (4,0%) из них. У 9 женщин (5,0%) имела место гибель плода при предыдущих родах, обусловленная резус-иммунизацией. В целом в анамнезе среди 180 обследованных гинекологическая патология была у 53,9% женщин, соматические болезни (ожирение, заболевания почек и пр.) – у 94,4%.

Частота осложнений и заболеваний при беременности в основной и в контрольной группах женщин была различной (*табл. 2*). Возникшая к началу применения АТ патология (угроза прерывания, пиелонефрита и пр.) в ходе лечения сравнительно быстро купировалась, новых осложнений не возникало.

В контрольной группе указанные осложнения встречались чаще, особенно преэклампсия, холес-

Таблица 2

Осложнения при беременности у женщин основной и контрольной групп

Осложнения беременности	Основная группа	Контрольная группа
Угроза невынашивания	29 (26,5 ± 4,1%)	22 (34,9 ± 6,0%)
Пиелонефрит	11 (9,4 ± 2,0%)	12 (19,0 ± 4,9%)
Презклампсия	12 (10,3 ± 2,8%)	21 (33,3 ± 5,9%)*
Холестатический гепатоз	6 (5,1 ± 2,0%)	11 (17,5 ± 4,8%)*
Синдром задержки развития плода	9 (7,7 ± 2,5%)	23 (36,5 ± 6,1%)*

Примечание: * – наличие достоверных ($p < 0,05-0,001$) различий между группами.

татический гепатоз и синдром задержки внутриутробного развития плода ($p < 0,05-0,001$).

При увеличении срока беременности в абсолютном большинстве случаев на фоне применения АТ титр резусных антител подклассов IgG1 и IgG3, способствующих гемолизу эритроцитов плода, держался на прежних уровнях или снижался к моменту родов на 2–3 порядка. В контрольной группе титр антител, как правило, постоянно возрастал, достигая нередко критических уровней (1:2048–1:4096).

Клинические данные по исходам гестации для матери и плода представлены в *таблице 3*.

Из *таблицы 3* видно, что по всем параметрам результаты для плода в основной группе при использовании АТ были лучше, чем в контроле.

Согласно общепринятым установкам, по возможности женщин родоразрешали досрочно, через естественные родовые пути, с применением методов индукции родов. Преждевременные роды и кесарево сечение в контрольной группе встречались соответственно в 1,6 и в 2,2 раза чаще, чем у пациенток основной группы ($p < 0,05$).

Оперативные роды в основной группе чаще были плановыми и проводились по сочетанным акушерским показаниям (тазовое, поперечное предлежание плода и пр.). В контрольной группе чаще ке-

сарево сечение выполняли экстренно и именно из-за ухудшения состояния плода.

Аntenатальная гибель плодов была в пяти наблюдениях, в том числе в основной группе в одном случае (роддом №10 г. С.Петербурга). Курс ПА этой пациентке был начат поздно, в 30 недель гестации, уровень антител на фоне ЦМПА возрос с 1:128 до 1:256, требовалось усиление терапии и наблюдения с последующим родоразрешением. Однако показатели кардиотокографии и доплерометрии были в пределах нормы, поэтому беременную в 32 недели выписали домой. При повторном поступлении в стационар через две недели была диагностирована гибель плода. В контрольной группе, в условиях ПЦ, антенатально погибли четыре плода на 26–28-й неделях беременности, через день – два (три плода) и пять дней (один) после проведения ПДЭ. Интра- и постнатальной гибели детей в обеих группах не было. В целом показатель перинатальной смертности (число детей, погибших до родов, в родах, в первые 168 ч жизни, в перерасчете на 1000 родившимися живыми и мертвыми) в основной группе составил 8,5/1000, а в контрольной группе – 63,5/1000.

Таким образом, всего родились 176 живых детей – 117 в основной группе (1 двойня) и 59 в конт-

Таблица 3

Частота клинических показателей исходов гестации

Показатель	Основная группа (n = 117)	Контрольная группа (n = 63)
Преждевременные роды	43 (36,8 ± 4,5%)	36 (57,1 ± 6,2%)*
Кесарево сечение, в том числе экстренное	21 (17,9 ± 3,6%) 7 (28,0 ± 9,1%)	25 (39,7 ± 6,2%)* 16 (64,0 ± 9,6%)*
Оценка плода по шкале Апгар < 7 баллов	29 (24,8 ± 4,0%)	30 (50,8 ± 6,5%)*
Проявления ГБ	77 из 118# (65,2 ± 4,4%)	58 (92,1 ± 3,4%)*
Перинатальная смертность, 1/1000	1 (8,5/1000)	4 (63,5/1000)
Заменное переливание крови плоду	14 из 117 выживших детей (12,0 ± 3,0%)	29 из 59 выживших детей (49,2 ± 6,5%)*
Средний койко-день в стационаре	6,8 ± 0,3	11,6 ± 0,5*

Примечание: * – наличие достоверных ($p < 0,05-0,001$) различий между группами. # – детей родилось 118 – 1 двойня.

рольной группе. В основной группе с оценкой по шкале Апгар при рождении 6–7 баллов было 29 из 117 (24,8 ± 4,0%) новорожденных. В контрольной группе рожденные в состоянии гипоксии дети встречались в два раза чаще – 30 из 59 (50,8 ± 6,5%; $p < 0,01$). При этом 9 из 30 детей оценивались на 3–5 баллов.

У трех здоровых новорожденных (два – из основной группы, один – из контрольной) оказалась резус-отрицательная кровь, титр антител в крови их матерей при беременности был в пределах 1:64–1:256. Беременные из основной группы страдали и хроническим пиелонефритом, который был дополнительным показанием для проведения ПА и УФОК.

Проявления ГБ у новорожденных различной степени тяжести (преобладали симптомы анемии, желтухи), родившихся у женщин в основной и в контрольной группах, были диагностированы соответственно в 77 из 118 (65,2 ± 4,4%) и в 58 из 63 (92,1 ± 3,4%; $p < 0,001$) наблюдений. При этом в основной группе ГБ протекала чаще в легкой и в средней формах, а в контрольной группе – в средней и в тяжелой формах. Подтверждением этому служат данные по заменному переливанию крови (ЗПК). В основной группе эта операция была выполнена у 14 из 117 (12,0 ± 3,0%) детей: однократно (12 детей), по 2 раза (2 новорожденных). В контрольной группе ЗПК потребовалось 29 из 59 детей, родившихся живыми (49,2 ± 6,5%), в среднем проводилось 1,9 раз.

Отдельный анализ случаев применения ЗПК показал, что наиболее часто (64,0%) эта процедура требовалась новорожденным от пациенток, кому проводили ПДЭ внутриутробному плоду. Наоборот, ЗПК не требовалось только у пациенток, получавших среднеобъемный ПА и введение ИГ (табл. 4). Именно такой вариант при ведении беременных с

резус-иммунизацией предлагают ученые из Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН г. Москвы [11].

Таким образом, в целом ГБ у новорожденных детей встречалась в контрольной группе в 1,4 раза чаще, чем в основной группе, но главное – протекала более тяжело и ЗПК проводилась в 4,1 раза чаще с потребностью в более длительном лечении в стационаре.

Указанные результаты имели одинаковую направленность при всех трех вариантах использования АТ и особенно показательными были данные у больных в ПЦ г. Санкт-Петербурга, которым лечение, в том числе и АТ, начинали слишком поздно в результате следования выжидательной тактике, предлагаемой сторонниками ПДЭ (табл. 5).

Следует отметить несколько важных деталей по результатам обследования пациенток из 3-й подгруппы и их контроля.

1. Все беременные с ранних сроков беременности консультировались и наблюдались специалистами ПЦ, но, несмотря на повышенные титры резус-антител (выше 1:32), АТ им сразу не назначались.

2. АТ назначались лишь при появлении акушерских осложнений в виде преэклампсии, холестатического гепатоза, синдрома задержки развития плода (17 человек), а в остальных 29 случаях при появлении показаний проводили ПДЭ плоду.

3. Данные по анамнезу, по срокам беременности, по уровню антител в крови у женщин перед лечением были одинаковыми, а результаты по срокам, характеру родов, по состоянию и исходам для новорожденных совершенно разные – все показатели при проведении ПДЭ были хуже, чем при использовании, пусть и с запозданием, АТ (табл. 4).

4. Процедура ПДЭ плоду, в сравнении с АТ, технически сложна и очень опасна: трижды были

Таблица 4

Потребность в ЗПК новорожденным при различных вариантах проведения АТ

Учреждение	Основная группа ($n = 117$ живых)	Контрольная группа ($n = 59$ живых)
Роддом №10, г. С.-Петербург ($n = 103$)	у 10 из 84 живых (11,9 ± 3,5%)	у 5 из 19 (26,3 ± 10,1%)
Роддом г. Таганрога ($n = 31$)	0 (0,0 ± 0,0%)	у 8 из 15 (53,3 ± 12,8%)*
Перинатальный центр, г. С.-Петербург ($n = 46$)	у 4 из 17 (23,5 ± 10,4%)	у 16 из 25 живых (64,0 ± 9,6%)*
Итого ($n = 180$)	у 12 из 117 живых (12,0 ± 3,0%)	у 29 из 59 живых (49,2 ± 6,5%)*

Примечание: * – разница показателей статистически достоверна ($p < 0,01$ – $0,001$).

Таблица 5

Сравнительные результаты лечения беременных с резус-иммунизацией в перинатальном центре

Показатель	КПС, ПО, КФ (n = 17)	ПДЭ (n = 29)
Титр впервые выявленных антител	157,5 ± 12,9	151,6 ± 11,4
Титр антител к родам	1202,4 ± 86,0	2995,5 ± 102,8*
Срок беременности к родам, недель	37,6 ± 0,6	31,4 ± 0,5*
Кесарево сечение	5 (29,4 ± 11,0%)	17 (58,6 ± 9,1%)*
Антенатальная гибель	0	4 (137,9/1000)
Число живорожденных#	17	25
Средняя масса живорожденных, г	2780 ± 62,5	2215 ± 57,1*
Оценка по шкале Апгар 7 и менее баллов	2 (11,8 ± 7,9%)	19 (76,9 ± 8,5%)*
Тяжелая ГБ (ЗПК)	4 (23,5 ± 10,4 %)	16 (64,0 ± 9,6%)*
Другие болезни (например, синдром дыхательных расстройств и пр.)	2 (11,8 ± 7,9%)*	21 (84,0 ± 7,3%)*
Судороги	0	6 (24,0 ± 8,5%)
Гемотрансфузия без ЗПК	1 (5,9 ± 5,8%)	5 (20,0 ± 8,0%)
Число леченных в реанимационном отделении	1 (5,9 ± 5,8%)	19 (76,9 ± 8,5%)*
Продолжительность лечения в реанимационном отделении, сутки	1	от 1 до 15
Средний койко-день в отделении	10,8	15,1

Примечание. # – все данные ниже в таблице (абсолютные и относительные значения) приводятся из числа детей, родившихся живыми.

неудачные попытки (тромбоз иглы, выход иглы из сосуда и др.), в двух наблюдениях отмечено резкое ухудшение состояния плодов сразу после ПДЭ, что потребовало срочного оперативного родоразрешения, еще в трех наблюдениях плоды погибли в ближайшие дни после этой операции. При проведении АТ осложнений не было, все женщины родоразрешались в плановом порядке и чаще через естественные родовые пути.

5. Во всех случаях сразу после ПДЭ наблюдалось возрастание титра резус-антител у матери, а при АТ всегда уровень антител в крови или стабилизировался, или, в отдельных случаях, снижался на 1–2 порядка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у обследованных беременных выявлены неблагоприятные данные акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, что совпадает с данными литературы [12, 13, 14].

В то же время отмечено, что раннее проведение АТ у беременных способствует профилактике акушерских осложнений во второй половине беременности (преэклампсия, холестатический гепатоз, синдром задержки внутриутробного развития плода) в связи с оздоравливающим влиянием АТ на систему мать-плацента-плод [15]. Возможно, что

более частое развитие указанных осложнений в контрольной группе ($p < 0,05–0,001$) было обусловлено и полипрагмазией, о возможности чего указывается в литературе [16].

Представленные материалы из разных регионов и учреждений России при разных способах применения АТ у беременных с резус-иммунизацией свидетельствуют о необычайной их перспективности.

Учитывая активную позицию сторонников ПДЭ, отрицающих возможность использования АТ при беременности, был проведен сравнительный анализ литературы по использованию обоих вариантов. Оказалось, что при проведении разных процедур АТ (ПА, ПО, КПС, КПФ) у беременных с резус-иммунизацией неугрожающие жизни матери и плода осложнения крайне редки (1–4%), а перинатальная смертность составляет от 0 до 11,8 на 1000 родившихся живыми и мертвыми детей. Авторы подчеркивают, что лечебные свойства АТ для системы мать-плацента-плод обусловлены детоксикацией, иммунокоррекцией (удаление избытка антител, антигенов, ЦИК), улучшением реологических свойств, кислородонасыщения, микроциркуляции и коагуляционного потенциала крови, разгрузкой систем естественной детоксикации, усилением компенсаторно-приспособительных процессов в

плаценте, нормоволемическим, противоотечным, противовоспалительным и прочими эффектами [17–21].

В то же время, при использовании ПДЭ плоду осложнения (брадикардия у плода, гематомы в местах пункций сосудов и пр.) встречаются в каждом третьем случае, а показатель перинатальной смертности составляет 138/1000–182/1000 [22, 23]. Есть сообщения о том, что при выполнении 50 операций ПДЭ (число больных не указано) тяжелые осложнения были у пяти беременных: в четырех случаях погибали плоды, в одном случае у пациентки развился хориоамнионит и послеродовой сепсис, по поводу которого женщине была выполнена гистерэктомия [24]. В наших наблюдениях подобное осложнение у матери после операции ПДЭ плоду отмечали в одном из 29 случаев (3,5%).

Таким образом, собственные данные и данные литературы свидетельствуют, что по числу оперативных родов, осложнений для плода, операций ЗПК, показателю перинатальной смертности и по числу опасных для матери и плода осложнений, результаты работы далеко не в пользу сторонников выжидательной тактики и ПДЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом тактика лечения женщин с резус-иммунизацией, по нашему мнению, должна быть следующей: 1) при наличии в анамнезе указаний на резус-иммунизацию, при титрах антител 1:32 и выше следует проводить курс АТ (какой – в зависимости от условий и возможностей учреждения) из 3–4 процедур при подготовке женщин к беременности, в начале беременности; 2) при наличии резус-антител с титром в крови выше 1:32 следует проводить поддерживающие сеансы 1 раз в 2–3 недели; при повышении титра антител терапия усиливается вплоть до проведения повторного полного курса АТ; 3) в 28–30 недель необходимо введение ИГ в стандартной дозировке; 4) при отсутствии признаков внутриутробного страдания плода от ГБ родоразрешение женщин проводить не ранее 36–38 недель по возможности через естественные родовые пути; 5) при появлении на фоне АТ признаков ГБ плода можно ставить вопрос о проведении ПДЭ, в том числе и в сочетаниях, чередованиях с АТ; если плод жизнеспособен, следует отдавать предпочтение досрочному родоразрешению; 6) при наличии признаков ГБ у новорожденного необходимо применять шприцевой мембранный плазмаферез в режиме плазмообмена, который, согласно и собственного опыта, способствует зна-

чительному снижению частоты гемотрансфузий, ЗПК, уменьшению отдаленных неблагоприятных последствий [25–28].

ВЫВОДЫ

1. Выжидательная тактика при резус-иммунизации опасна и губительна для плода.

2. Методом выбора при резус-иммунизации являются курсы АТ, которые должны проводиться при подготовке к беременности и при беременности под контролем уровня резус-антител (выше 1:32), в сочетании с ИГ (в 28–30 недель).

3. Операция ПДЭ плоду должна быть операцией резерва для запущенных случаев, при отсутствии эффекта от АТ, чего, как правило, при раннем назначении процедур не бывает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М., 2009; 1200.
2. Савельева Г.М., Широкова В.И. (ред.) Методическое письмо МЗ РФ от 16.12.11 г. № 15-4/10/2-12699 «Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика». М., 2011.
3. Приложение к письму Министерства здравоохранения и соцразвития РФ от 01.02.2011 № 26-3/1012-92.
4. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. СПб., 2008; 164.
5. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. М., 2010; 360.
6. Вьюгов М.А. Эфферентная терапия резус-конфликтной беременности и гемолитической болезни плода и новорожденного. Эфферентная и физико-химическая медицина. 2012; 3: 38–41.
7. Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. Неосложненная преэклампсия. СПб., 2012; 168.
8. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. СПб., 2000: 432 с.
9. Васильев В.Е., Ветров В.В., Иванов Д.О. и др. Аутогемодонорство в акушерском стационаре. Проблемы женского здоровья. 2012; 3 (7): 50–5.
10. Ветров В.В., Иванов Д.О., Дудниченко Т.А., и др. Эффективность эфферентных методов терапии при преэклампсии. Пробл. женского здоровья. 2013; 8 (3): 39-43.
11. Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Донсков С.И. и др. Лечение резус-сенсibilизации с использованием лечебного плазмафереза и иммуноглобулинотерапии (Методические рекомендации). М., 2012.
12. Марчак А.А. Клиническая эффективность аппаратного плазмафереза в комплексной терапии у резус-сенсibilизированных беременных. Автореф.дисс. ... к.м.н. СПб., 1994.
13. Федорова Т.А., Митря И.В. Плазмаферез в лечении резус-

- сенсбилизации. Акушерство и гинекология. 2010; 1: 38–42.
14. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сукманюк С.Ю. Влияние маршрутизации беременных на показатели перинатальной смертности в Н-ской области. Пробл. жен. Здоровья. 2014; 1 (9): 19–22.
 15. Ветров В.В., Иванов Д.О., Дудниченко Т.А., Васильев В.Е., Иванова Ю.С., Марченко К.А., Пьянова И.В. Эффективность эфферентных методов терапии при преэклампсии. Проблемы женского здоровья. 2013; 3 (8): 39–43.
 16. Ветров В.В., Иванова Ю.С., Васильев В.Е., Иванов Д.О. HELLP-СИНДРОМ в акушерской практике. Детская медицина Северо-Запада. 2012; 3 (2): 71–7.
 17. Васильев В.Е., Ветров В.В., Петренко Ю.В. и др. Аферезные методы в терапии беременных с резус-иммунизацией. Детская медицина Северо-Запада. 2012; 3 (2): 43–46.
 18. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Чередникова Е.С., Мызникова И.В. Анализ течения гемолитической болезни новорожденных с конфликтом по АВ0-системе. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 4: 67–70.
 19. Мелахова Т.А., Судаков А.Г., Цекот В.В. и др. Эффективность плазмафереза в профилактике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного. Мат. Первого регионального научного форума «Мать и дитя». Казань, 2007: 388 с.
 20. Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н. Возможности применения эфферентной терапии: 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в университетской клинике. Медико-социальные проблемы семьи. 2009; 14 (2). Ч. 1: С. 4–13.
 21. Isojima S., Hisano M., Suzuki T. et al. Early plasmapheresis followed by high-dose γ -globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. J. Clin. Apher. 2011; 26 (4): 216–8.
 22. Михайлов А.В. Гемолитическая болезнь плода. В кн.: Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство (ред. А.Е.Волков). Ростов-на-Дону, 2006: 488 с.
 23. Шелаева Е.В., Павлова Н.Н., Константинова Н.Н. Перинатальные исходы после внутриутробного лечения тяжелых форм анемии плода при резус-аллоиммунизации. Мат. Первого регионального форума «Мать и дитя». Казань, 2007: 179–180.
 24. Абдурахманова Л.Р., Терегулова Л.Е., Галимова И.Р. Анализ осложнений при внутриутробном переливании крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни плода. Бюлл. ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова. 2011: 65–69.
 25. Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Васильев В.Е. и др. Аферезные методы второго поколения в терапии беременных с патологией, осложненной синдромом ЗВУР плода. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012; 3: 70–5.
 26. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Детская медицина Северо-Запада. 2010; 1 (1): 22–7.
 27. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003; 5: 46–56.
 28. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Оценка органной недостаточности у новорожденных. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011; 2: 43–50.

REFERENCES

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Obstetrics. National guide. M., 2009. 1200 p.
2. Savelyeva G.M., Shirokova V.I. Methodical letter MPHS of RF from 16.12.11. № 15-4/10/2-12699 "Hemolytic disease of fetus in pregnant with rhesus-sensibilization. Diagnostics, treatment, prevention. M., 2011.
3. Annex to the letter of Ministry of health and social development of RF from 01.02.2011 № 26-3/1012-92.
4. Vetrov V.V. Efferent therapy and autodonation in obstetric inpatient. SPb., 2008: 164 p.
5. Voinov V.A. Efferent therapy. Membrane plasmapheresis. M., 2010: 360 p.
6. Vyugov M.A. Efferent therapy of rhesus-conflict pregnancy and hemolytic disease of fetus and newborn. Efferent and physico-chemical medicine. 2012; 3: 38–41.
7. Vetrov V.V., Voinov V.A., Ivanov D.O. Uncomplicated preeclampsia. SPb. 2012; 168.
8. Kostyuchenko A.L. Efferent therapy. SPb., 2000: 432p.
9. Vasilyev V.E., Vetrov V.V., Ivanov D.O. et. al. Autohemodonation in obstetric inpatient. Problems of feminine health. 2012; 3 (7): 50–5.
10. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Dudnichenko T.A. et. Al. Efficiency of efferent methods of therapy in preeclampsia. Problems of women's health. 2013; 8 (3): 39–43.
11. Suhih G.T., Fedorova T.A., Donskov S.I. et. al. Treatment of rhesus-sensibilization with use of therapeutic plasmapheresis and immunoglobulinotherapy. (Methodical recommendations). M., 2012.
12. Marchak A.A. Clinical efficiency of hardware plasmapheresis in complex therapy in rhesus-sensibilizing pregnant. Abstract of dissertation c.m.s. SPb., 1994.
13. Fedorova T.A., Mitrya I.V. Plasmapheresis in treatment of rhesus-sensibilization. Obstetrics and gynecology. 2010; 1: 38–42.
14. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Sukmanyuk S.Y. The impact of routing pregnant on indicators of perinatal mortality in N-region. Problems of women's health. 2014; 1 (9): 19–22.
15. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Dudnichenko T.A., Vasilyev V.E., Ivanova Y.S., Marchenko K.A., Pyanova I.V. Efficiency of efferent methods of therapy in preeclampsia. Problems of women's health. 2013; 3 (8): 39–43.
16. Vetrov V.V., Ivanova Y.S., Vasilyev V.E., Ivanov D.O. HELLP-syndrome in obstetric practice. Children's medicine of North-West. 2012. 3 (2): 71–7.

17. Vasilyev V.E., Vetrov V.V., Petrenko U.V. et. al. Apheresis methods in therapy of pregnant with rhesus-immunization. Child's medicine of North-West. 2012; 3 (2): 43–6.
18. Petrenko U.V., Ivanov D.O., Cherednikova E.S., Myznikova I.V. Analysis of hemolytic disease of newborns with conflict in ABO-system. Messenger of Russian military-medical Academy. 2012; 4: 67–70.
19. Melahova T.A., Sudakov A.G., Tsekot V.V. et. al. Efficiency of plasmaferesis in prevention and treatment of hemolytic disease of fetus and newborn. Materials First regional scientific forum «Mother and child». Kazan, 2007: 388.
20. Chayka V.K., Chermnyh S.V., Demina T.N. Abilities of application of efferent therapy: 15-year-old experience of work of obstetric center of hemocorrection in University clinic. Medical-social problems of family. 2009; 14 (2), part 1: 4-13.
21. Isojima S., Hisano M., Suzuki T. et al. Early plasmapheresis followed by high-dose γ -globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. J. Clin. Apher. 2011; 26 (4): 216–8.
22. Mihaylov A.V. Hemolytic disease of fetus. In book: Ultrasonic diagnostics in obstetrics and gynecology. Practical guide. (Ed. A.E. Volkov). Rostov-on-Don, 2006. 488 p.
23. Shelaeva E.V., Pavlova N.N., Konstantinova N.N. Perinatal outcomes after intrauterine treatment of severe forms of anemia of fetus in rhesus-alloimmunization. Materials First regional forum «Mother and child». Kazan, 2007: 179–80.
24. Abdurahmanova L.R., Teregulova L.E., Galimova I.R. Analysis of the complications in intrauterine transfusion of blood to the fetus in severe forms of hemolytic disease of fetus. Newsletter of FMIC by name V.A. Almazov. Application 4, October 2011. Abstracts of VI Interdisciplinary conference on obstetrics, perinatology, neonatology «Healthy woman – healthy newborn». SPb., 6-7 October 2011: 65–9.
25. Vetrov V.V., Baratashvily G.G., Vasiliev V.E. et. al. Apheresis methods of second generation in therapy of pregnant with pathology, complicated by syndrome IUGR fetus. Newsletter of FMIC by name V.A. Almazov. 2012; 3: 70–5.
26. Kurzina E.A., Ghidkova O.B., Petrenko U.B. et. al. Forecasting of status health in catamnesis in children who have suffered severe perinatal pathology. Children's medicine of North-West. 2010; 1 (1): 22–7.
27. Shabalov N.P., Ivanov D.O. Sepsis of newborns. Pediatrics. Journal by name G.N. Speransky. 2003; 5: 46–56.
28. Petrenko U.V., Ivanov D.O., Kurzina E.A. Assessment of organ failure in newborns. Newsletter of FMIC by name V.A. Almazov. 2011; 2: 43–50.

Статья поступила 13.08.2013. Принята к печати 12.05.2014.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – МУЖСКАЯ ПРОБЛЕМА И ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

И.М. Давидович¹, С.Н. Маренин²

¹ ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ;

² ФГКУ «301 военный клинический госпиталь» МО РФ, Хабаровск, Россия.

В статье рассматриваются вопросы нарушения эректильной функции у мужчин. Обсуждается, является ли эректильная дисфункция неизбежностью старения мужчины, служит ранним предиктором будущих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у лиц молодого возраста, является следствием и/или проявлением сердечно-сосудистой патологии, возникает в результате применения лекарственных препаратов (антигипертензивных, статинов и других), маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с кардиальной патологией и как влияет на взаимоотношение мужчин и женщин.

Ключевые слова: мужчины, эректильная дисфункция, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания.

Hypertension and erectile dysfunction – a problem of men and women's health

I.M. Davidovich¹, S.N. Marenin²

¹ Far Eastern State Medical University of Ministry Health of the Russian Federation;

² Military Hospital № 301, Defense Ministry of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

The article deals with erectile dysfunction in men. Discussed whether the erectile dysfunction inevitability of aging men, as well as whether it is an early predictor of future cardiovascular disease, including in young people, whether the investigation and / or manifestation of cardiovascular disease, results from the use of medicinal medications (antihypertensives, statins, and others), a marker of adverse cardiovascular outcomes in patients with cardiac disease and the impact on the relationship between men and women.

Key words: men, erectile dysfunction, hypertension, cardiovascular disease.

Прогресс медицины в отношении снижения смертности и, соответственно, увеличения продолжительности жизни пациентов с основными широко распространенными неинфекционными заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистыми [1], поставил на повестку дня вопрос о качестве жизни. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни это «физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование человека, основанное на его субъективном восприятии, степень личной комфортности» [2], которое включает в себя физическое, психическое и социальное благополучие. Между тем, все указанные составляющие качества жизни человека невозможно представить без еще одной важной составляющей, непосредственно связанной и зависящей от всех трех компонентов – сексуального

благополучия и сексуального здоровья. По определению все той же ВОЗ, сексуальное здоровье представляет собой «состояние соматического, эмоционального, интеллектуального и социального благополучия в отношении сексуальности. Сексуальное здоровье предполагает позитивное и уважительное отношение к сексуальности и половым отношениям, возможность безопасно вести половую жизнь, приносящую удовлетворение, отсутствие принуждения, дискриминации и насилия. Достижение и поддержание сексуального здоровья связывается с реализацией присущих людям сексуальных прав» [3]. Как видно из данного определения, сексуальное здоровье человека тесно переплетается с качеством его жизни и служит неизменным его атрибутом. Вместе с тем, само сексуальное здоровье является собирательным понятием и включает в себя различные аспекты,

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Давидович Илья Михайлович, профессор, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «ДВГМУ» МЗ РФ. Адрес: 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; тел.: (4212) 38-38-06

Маренин Сергей Николаевич, врач-терапевт терапевтического отделения ФГКУ «301 военный клинический госпиталь» МО РФ. Адрес: 680000, Хабаровск, ул. Серышева, 1; тел.: (4212) 39-70-82

которые могут быть общими или иметь определенные различия для мужчин и женщин. Системообразующие качества сексуального здоровья включают в себя следующие составляющие: психологические (половое самосознание, сексуальная ориентация, поведение, ощущения, фантазии, любовь, мотивы и т.д.), физиологические (первичные признаки пола, признаки, которыми один пол отличается от другого, либидо, эректильная функция, эякуляция, оргазм, половая конституция и т.д.) и социальные (психосексуальное удовлетворение, оценка сексуальности, взаимоотношения с партнером, поведение в соответствии с принятыми в обществе морально-этическими требованиями и установками и т.д.) [4]. Нарушения любого из перечисленных составляющих или их комбинация могут иметь неблагоприятные последствия для сексуальности человека в целом.

Британские исследователи изучили связь между состоянием здоровья и сексуальной жизнью у мужчины и женщины в возрасте от 16–74 лет в Великобритании (Англия, Шотландия и Уэльс). Все участники заполняли специальные анкеты в своих собственных домах и с помощью компьютера передавали их центр обработки. Всего в исследование было включено 15 162 человек (6293 мужчин и 8869 женщин), у которых состояние сексуальной функции оценили с использованием нового специального опросника Natsal-SF. Он включал три основных раздела – проблемы с индивидуальной сексуальной реакцией, сексуальные функции в контексте отношений с партнером и самооценку сексуальной жизни, в общей сложности 17 пунктов [5]. Результаты исследования показали, что примерно 25% мужчин и женщин имели проблемы с индивидуальной сексуальной реакцией. За последний год 23,4% мужчин и 27,4% женщин имели дисбаланс в уровнях интереса к сексу между партнерами, и 18,0% мужчин и 17,1% женщин сообщили, что их партнер имел сексуальные трудности. При этом респонденты отмечали, что низкая сексуальная функция у них была связана с увеличением возраста, депрессией, плохим состоянием здоровья и непосредственно сексуальными отношениями (количеством партнеров, удовлетворенностью в сексуальных отношениях, платой за секс и т.д.) [5]. В дальнейшем для выявления связи между состоянием здоровья и сексуальной активностью из этой же группы участников были отобраны только те, кто имел хотя один любой сексуальный контакт с партнером противоположного или того же пола за последние 4 недели. Установлено, что начиная примерно с 35-летнего возраста, сексуальная актив-

ность мужчин и женщин имела достоверные различия в зависимости от состояния здоровья. Так сексуальная активность мужчин, которые оценивали свое здоровье как плохое/очень плохое, была на 71% ниже, по сравнению с теми, которые считали свое здоровье очень хорошим/хорошим. У женщин этот показатель составил 56%. Аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке сексуального удовлетворения – у мужчин с состоянием здоровья плохое/очень плохое оно было на 49% и у женщин на 31% ниже, чем у мужчин и женщин с состоянием здоровья очень хорошее/хорошее [6].

Среди разнообразных нарушений сексуальной функции у мужчин важное место отводится эректильной дисфункции (ЭД). В 1993 г. Американский национальный институт здоровья (The National Institutes of Health – NIH) предложил определение ЭД взамен термина «импотенция». Под ЭД понимают «нарушение половой функции у мужчин с неспособностью достигать или поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта в том случае, если эти расстройства наблюдаются, по крайней мере, в течение трех месяцев» [7,8].

В настоящее время при рассмотрении проблемы ЭД у пациентов кардиологического профиля, в том числе и с артериальной гипертензией (АГ), возникает ряд вопросов: ЭД – является неизбежностью старения мужчины; служит ранним предиктором будущих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у лиц молодого возраста; является следствием и/или проявлением сердечно-сосудистой патологии; возникает в результате применения лекарственных препаратов (антигипертензивных, статинов и других); является маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с кардиальной патологией; влияет на взаимоотношение мужчин и женщин и что-то еще или все сказанное в совокупности?

Эректильная дисфункция и возраст. Исследование состояние эректильной функции с помощью опросника «Международный индекс эректильной функции – МИЭФ» у мужчин старше 18 лет в странах Средиземноморья выявило прямую зависимость встречаемости частоты ЭД от возраста – 24,7% в возрасте до 30 лет и 89,2% у мужчин старше 70 лет [9]. Аналогичные данные были получены ранее в ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин [10]. У пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска, участвующих в исследованиях ONTARGET/ TRANSCEND, в подисследовании по изучению частоты половой активности, либидо и удовлетворенностью сексуальной жизнью, воз-

раст являлся высокодостоверным и независимым фактором риска возникновения ЭД [11].

Эректильная дисфункция как предиктор будущих сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование Prostate Cancer Prevention Trial были включены 9457 мужчин в возрасте 55 лет, из которых у 8063 (85%) не было сердечно-сосудистых заболеваний на момент исследования. Из них – 3816 (47%) имели ЭД и 4247 – нет. Через 5 лет от начала наблюдения ЭД была выявлена у 2420 (57%) мужчин этой группы. Относительный риск (ОР) возникновения основных сердечно-сосудистых событий (стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности) у пациентов с вновь выявленной ЭД составил 1,45 (95% ДИ, 1,25–1,69; $P < 0,001$), по отношению к тем, у кого ЭД не появилась [12]. В уже упомянутом исследовании ONTARGET/TRANSCEND наличие ЭД достоверно увеличивало ОР развития инфаркта миокарда [11]. В мета-анализе Jia-Yi Dong et al. [13], включающем 12 проспективных исследований – 36 774 мужчин, наличие ЭД увеличивало ОР новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний на 48%, ишемической болезни сердца – на 46% и инсульта – на 35%. Близкие данные были представлены С.В. Vlachopoulos et al. [14] – у мужчин с ЭД ОР развития инфаркта миокарда возрастал на 62% и цереброваскулярных заболеваний – на 39%. Более того, было установлено, что появление ЭД в возрасте 40–49 лет, по сравнению с возрастом старше 60 лет, способствовало в дальнейшем значительно большей частоте возникновения сердечно-сосудистых событий [15].

Эректильная дисфункция и артериальная гипертензия. Еще в 1977 г. в исследовании TOMHS была продемонстрирована связь между величиной систолического артериального давления (АД) и частотой ЭД [16]. В обзорной статье М. Doumas et al. «Sexual Dysfunction in Essential Hypertension: Myth or Reality?» приводят объединенные данные 11 исследований возникновения ЭД у пациентов с АГ. Наличие АГ увеличивает ОР развития ЭД от 1,3 до 6,9 раза [17]. При этом на возникновение ЭД у мужчин с АГ оказывали влияние возраст, длительность повышения АД и тяжесть заболевания [18].

Нами было проведено исследование по оценке эректильной функции (опросник МИЭФ) и андрогенного статуса (стандартная международная анкета «Aging Male Screening – Опросник симптомов старения мужчины» – AMS) и эндотелийзависимой (ЭЗВД) вазодилатации пенильных и плечевых артерий у 88 мужчин молодого возраста (средний воз-

раст $37,1 \pm 2,3$ года), офицеров сухопутных войск Восточного военного округа, из которых 69 имели гипертоническую болезнь (ГБ) I–II стадии, впервые выявленную, без адекватной гипотензивной терапии и 19 – с нормальным АД [19]. Установлено, что в целом по всей группе мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск с ГБ, в отличие от лиц с нормальным АД, имела место легкая эректильная дисфункция, проявляющаяся в уменьшении количества баллов по шкале МИЭФ и увеличении числа баллов по шкале AMS, которая возникала при 2-й степени АГ, II стадии ГБ и не зависела от длительности заболевания (табл. 1).

У данной категории пациентов легкая ЭД, вне зависимости от стадии заболевания, длительности и степени АГ, сопровождалась снижением ЭЗВД пенильных и плечевых артерий (табл. 2).

В дальнейшем вся группа мужчин молодого возраста с ГБ была разделена на две подгруппы в зависимости от величины МИЭФ – с ЭД (МИЭФ < 24 баллов) и без ЭД (МИЭФ \geq 24 балла). Пациенты с ГБ и ЭД имели не только достоверно меньше баллов по опроснику МИЭФ, но и выше балл по шкале AMS. Это сопровождалось достоверным снижением индекса свободного тестостерона и значимо более низким приростом ЭЗВД пенильных и плечевых артерий, как по отношению к мужчинам с ГБ без ЭД, так и группе лиц с нормальным АД (табл. 3). Таким образом, нарушенная ЭЗВД пенильных артерий была не только одним из марке-

Таблица 1

Показатели эректильной функции по данным опросников МИЭФ и ASM у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью ($M \pm m$)

Группы	Показатели	
	МИЭФ (баллы)	ASM (баллы)
Здоровые ($n = 19$)	$24,2 \pm 0,5$	$22,3 \pm 1,1$
ГБ, вся группа ($n = 69$)	$22,3 \pm 0,3$ $p = 0,003$	$26,4 \pm 0,8$ $p = 0,014$
ГБ I ($n = 32$)	$23,0 \pm 0,4$	$24,6 \pm 1,5$
ГБ II ($n = 37$)	$21,6 \pm 0,7$ $p = 0,016$	$28,6 \pm 1,1$ $p = 0,0001$
АГ 1-й степени ($n = 31$)	$22,9 \pm 0,5$	$26,7 \pm 1,7$
АГ 2-й степени ($n = 38$)	$21,4 \pm 0,7$ $p = 0,01$	$27,9 \pm 1,5$ $p = 0,017$
Длительность ≤ 5 лет ($n = 47$)	$22,7 \pm 0,4$ $p = 0,037$	$25,9 \pm 1,0$ $p = 0,041$
Длительность > 5 лет ($n = 22$)	$21,4 \pm 0,9$ $p = 0,013$	$27,4 \pm 1,1$ $p = 0,002$

Примечание. p – достоверность различий в сравнении со здоровыми.

Таблица 2

Показатели ЭЗВД пенильных и плечевых артерий у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью ($M \pm m$)

Группы	Прирост диаметра (в %) артерий	
	пенильной	плечевой
Здоровые ($n = 19$)	$57,1 \pm 2,9$	$13,2 \pm 1,3$
ГБ, вся группа ($n = 69$)	$41,4 \pm 2,3$ $p = 0,001$	$6,6 \pm 0,5$ $p = 0,0001$
ГБ I ($n = 32$)	$45,7 \pm 2,8$ $p = 0,001$	$8,1 \pm 0,8$ $p = 0,001$
ГБ II ($n = 37$)	$39,1 \pm 2,9$ $p = 0,001$	$6,8 \pm 0,7$ $p = 0,001$
АГ 1-й степени ($n = 31$)	$45,8 \pm 2,8$ $p = 0,009$ $p_1 = 0,032$	$6,8 \pm 1,0$ $p = 0,001$
АГ 2-й степени ($n = 38$)	$36,8 \pm 2,9$ $p = 0,001$	$5,6 \pm 0,5$ $p = 0,001$
Длительность ≤ 5 лет ($n = 47$)	$43,6 \pm 2,7$ $p = 0,001$	$7,2 \pm 0,6$ $p = 0,001$
Длительность > 5 лет ($n = 22$)	$35,2 \pm 2,9$ $p = 0,001$	$6,9 \pm 1,0$ $p = 0,001$

Примечание. p – достоверность различий в сравнении с группой контроля.

ров ЭД у мужчин молодого возраста, но и ранним проявлением системной дисфункции сосудистого эндотелия [20].

Эректильная дисфункция как маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В части исследования ONTARGET/ TRANSCEND по оценке влияния наличия или отсут-

ствия ЭД на прогноз, было убедительно продемонстрировано, что при прочих равных условиях у пациентов высокого риска наличие ЭД значительно увеличивало риск сердечно-сосудистой и общей смертности [11]. Возрастание в среднем на 19% риска общей смертности у мужчин с ЭД представлено в мета-анализе Jia-Yi Dong et al., включающем 12 проспективных когортных исследований [13]. Ретроспективное 15-летнее наблюдение за 1660 мужчинами с ЭД установило, что ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую и общую смертность, у них был в 2,2 раза выше, чем у лиц без ЭД. При этом в первые 5 лет риск возрастал на 12,3%, через 10 лет – на 37,3% и через 15 лет – на 76% [21]. В возрастной группе 40–69 средний промежуток времени между возникновением ЭД и сердечно-сосудистой смертью составил около 10 лет [22]. В другом мета-анализе, включающем 16 исследований – 92 757 мужчин, было показано, что наличие ЭД увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности на 19% и общей на 25% [14].

Эректильная дисфункция и антигипертензивная терапия. Увеличение средней продолжительности жизни в мире произошло в первую очередь благодаря успехам в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых контроль над АГ занимает одно из ведущих мест [1, 23]. Вместе с тем, на этом фоне был отмечен рост хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь онкологических и сахарного диабета. Учитывая, что применение кардиологических препаратов во взрослой популяции широко распро-

Таблица 3

Показатели МИЭФ, ASM, индекса свободного тестостерона и ЭЗВД пенильных и плечевых артерий у мужчин молодого возраста с ГБ в зависимости от наличия или отсутствия эректильной дисфункции по шкале МИЭФ ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с ГБ		С нормальным АД ($n = 19$)
	ЭД есть ($n = 24$)	ЭД нет ($n = 45$)	
МИЭФ, баллы	$19,1 \pm 0,8$ $p = 0,0001$	$23,9 \pm 0,2$ $p_1 = 0,0001$	$24,2 \pm 0,5$
ASM, баллы	$29,5 \pm 1,3$ $p = 0,0001$	$24,4 \pm 1,1$ $p_1 = 0,006$	$22,3 \pm 1,1$
Индекс свободного тестостерона, %	$48,1 \pm 3,5$ $p = 0,001$	$66,1 \pm 6,0$ $p_1 = 0,001$	$69,6 \pm 3,9$
Прирост диаметра пенильных артерий, %	$34,0 \pm 4,5$ $p = 0,001$	$42,9 \pm 2,1$ $p = 0,001$ $p_1 = 0,049$	$57,1 \pm 2,9$
Прирост диаметра плечевых артерий, %	$8,7 \pm 0,5$ $p = 0,001$	$9,4 \pm 0,7$ $p = 0,001$	$13,2 \pm 1,3$

Примечание. p – достоверность различий с группой контроля; p_1 – достоверность различий между группами больных с ГБ.

странено и является, по сути, постоянным, то стали возникать неизбежные вопросы о безопасности их длительного приема. Это послужило одной из причин для проведения мета-анализов между длительным приемом антигипертензивных препаратов и статинов и вероятностью развития новых случаев рака и сахарного диабета [24, 25, 26]. Аналогичная ситуация складывается и в отношении связи между длительным приемом разных классов антигипертензивных препаратов и риском развития ЭД. Так, опрос, проведенный среди 414 голландских кардиологов, показал, что у них имелись разнообразие и порой весьма противоречивые сведения о влиянии различных кардиологических препаратов на сексуальную функцию. Сорок пять процентов кардиологов считали, что диуретики негативно сказываются на сексуальную функцию, 93% знали о негативных последствиях β-блокаторов (ББ), более половины высказались о нейтральном эффекте ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), но только 9% были осведомлены, что БРА могут иметь положительное влияние на сексуальное здоровье [27]. Считается, что тиазидовые диуретики, спиронолактоны и некоторые ББ могут оказывать отрицательное влияние на эректильную функцию [28, 29, 30, 31]. Вместе с тем было показано, что применение валсартана в отличие от атенолола в сопоставимых дозах при одинаковой эффективности контроля АД достоверно улучшало сексуальную активность мужчин с АГ [32]. При этом данный эффект валсартана практически не зависел от возраста [33]. Негативный эффект ББ на сексуальную функцию у мужчин не является класс-эффектом. Так, среди 1007 пациентов с АГ и ИБС среднего возраста применение небиволола было связано со значительно меньшим риском развития ЭД, чем карведилола [34]. В другом исследовании изучение монотерапии небивололом, бисопрололом и карведилолом при терапии мужчин с АГ показало, что все три препарата достоверно повышали систолический кровоток в кавернозных артериях и улучшали исходно сниженные психические и эрекциионные параметры половой функции [35].

В настоящее время комбинированной антигипертензивной терапии отводится ведущее место в лечении пациентов с АГ, особенно высокого и очень высокого риска. При этом среди рациональных комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов предпочтение отдается сочетанию средств, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (ИАПФ или БРА), и амлодипину

[36]. Применение в течение 24 недель у 21 мужчины в возрасте 52,5 года с АГ 1–2-й степени, высоким сердечно-сосудистым риском и ЭД (по шкале МИЭФ) свободной комбинации лизиноприла 10 мг/сут и амлодипина 5 мг/сут продемонстрировало хороший гипотензивный эффект и отсутствие негативного влияния на эректильную функцию [37]. На фоне приема фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (препарат Экватор) у 25 мужчин с ГБ, ЭД и нарушением кавернозного кровотока через 24 недели от начала терапии наблюдалось стойкое улучшение кавернозного кровотока и соответственно эректильной функции по данным опросника МИЭФ [38].

Эректильная дисфункция и взаимоотношение мужчин и женщин. Проведенный в Дальневосточном регионе нашей страны социологический опрос среди 304 мужчин и 306 женщин пользователей Интернета с целью установления значимости секса и удовлетворения его качеством показал, что сексуальные отношения находятся на четвертом месте в списке мужских приоритетов и на 7 месте – женских, а его потребность составляет около 70% для мужчин и 53% для женщин. При этом потребность качественных сексуальных отношений для обоих полов достигает 60% [39]. W.A. Fisher et al. оценили с помощью анонимного анкетирования сексуальную функцию у 293 женщин после возникновения ЭД у их мужчины (данные исследования MALES). Было показано, что у женщин, после появления у их мужчин симптомов ЭД, происходило прогрессивное снижение желания вступать в сексуальные отношения с 74 до 47%, возбуждения – с 75 до 40%. При этом достижение оргазма в сексе снизилось с 64 до 33%, а удовлетворения – с 85 до 39%. Все это послужило дополнительным фактором риска неблагоприятных событий в семейной жизни супругов и качества их жизни в целом [40]. Поэтому вынесенный в заглавие лекции вопрос «Эректильная дисфункция – только ли мужская проблема?» имеет однозначный и определенный ответ – нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эректильная дисфункция – часто встречающееся состояние у мужчин различных возрастных групп без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и при имеющейся кардиальной патологии, в том числе артериальной гипертензии. Наличие ЭД у лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы обуславливает повышенный риск их возникновения в будущем, особенно у мужчин молодого возраста. Имеющаяся ЭД у пациентов с кар-

диальной патологией и артериальной гипертензией служит одним из предикторов неблагоприятного прогноза — повышенного риска сердечно-сосудистой и общей смертности. Антигипертензивная терапия оказывает неоднозначное влияние на возникновение и прогрессирование нарушения эректильной функции. Отрицательное влияние в большей степени связано с применением тиазидовых диуретиков и некоторых бета-блокаторов, средства, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему, либо оказывают нейтральный (ИАПФ), либо положительный (БРА) эффект. Наличие ЭД у мужчин является одним из факторов нарушения сексуальной активности у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: 28–292.
- Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. Европейская серия по достижению здоровья для всех. 1999; 6: 293
- Сексуальное здоровье. ВОЗ, вопросы здравоохранения. http://www.who.int/topics/sexual_health/ru/ (4 March 2014).
- Кришталь В.В., Гульман Б.Л. Сексология. Харьков: Академия сексологических исследований. 1997; 1. Нормальная сексология: 352 с.
- Mitchell K.R., Mercer C.H., Ploubidis G.B., et al. Sexual function in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet*. 2013; 382: 1817–29.
- Field N., Mercer C.H., Sonnenberg P., et al. Associations between health and sexual lifestyles in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet*. 2013; 382: 1830–44.
- Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993; 270(1): 83–90.
- De Busk R., Drory Y., Goldstein I., et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2000; 86(2): 175–81.
- Ghalayini I.F., Al-Ghazo M.A., Al-Azab R., et al. Erectile dysfunction in a Mediterranean country: results of an epidemiological survey of a representative sample of men. *International J of Impotence Research*. 2010; 22: 196–203.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou G., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994; 151: 54–61.
- Böhm M., Baumhäkel M., Probstfield J.L., et al. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the ONTARGET/TRANSCEND Trials. *Amer Heart J*. 2007; 154(1): 94–107.
- Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman Ph.J., et al. Erectile Dysfunction and Subsequent Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2005; 294: 2996–3002.
- Jia-Yi Dong, Yong-Hong Zhang, Li-Qiang Qin, et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease. Meta-Analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1378–85.
- Vlachopoulos C.V., Terentes-Printzios D.G., Ioakeimidis N.K. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 99–109.
- Inman B.A., Sauver J.L., Jacobson D.J., et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 108–13.
- Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J., et al., for the TOMHS Research Group. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997; 29: 8–14.
- Doumas M., Douma S. Sexual Dysfunction in Essential Hypertension: Myth or Reality. *J Clin Hypertens*. 2006; 8: 269–74.
- Doumas M., Tsakiris A., Douma S., et al. Factors Affecting the Increased Prevalence of Erectile Dysfunction in Greek Hypertensive Compared With Normotensive Subjects. *J Androl*. 2006; 27: 469–77.
- Давидович И.М., Гнатюк О.П., Маренин С.Н. Оценка состояния эректильной функции как показатель качества жизни у мужчин молодого возраста, страдающих гипертонической болезнью. *Вестник Росздравнадзора*. 2013; 5: 31–5.
- Guay A.T. Relation of endothelial cell function to erectile dysfunction: *Am J Cardiol*. 2005; 96(Suppl 12B): 52M–56M.
- Chew K.K., Finn J., Stuckey B., et al. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J Sex Med*. 2010; 7(1, Pt 1): 192–202.
- Chew K.K., Gibson N., Sanfilippo F., et al. Cardiovascular mortality in men with erectile dysfunction: increased risk but not inevitable. *J Sex Med*. 2011; 8(6): 1761–71.
- Moser M., Roccella E.J. The Treatment of Hypertension: A Remarkable Success Story. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15(2): 88–91.
- Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S.E., et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2011; 12(1): 65–82.
- Preiss D., Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22(6): 460–6.
- Emberson J.R., Kearney P.M., Blackwell L., et al. Lack of effect

of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7(1):e29849.

27. Nicolai M. P. J., Liem S. S., Both S., et al. What do cardiologists know about the effects of cardiovascular agents on sexual function? A survey among Dutch cardiologists. Part I. *Neth Heart J*. 2013; 21(12): 540–4.

28. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J., et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension*. 1997; 29(1, Pt 1): 8–14.

29. Ferrario C.M., Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens*. 2002; 4(6): 424–32.

30. Reffelmann T., Kloner R.A. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vascular Health and Risk Management*. 2006; 2(4): 447–55.

31. Nicolai M. P. J., Liem S. S., Both S., et al. A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice. *Neth Heart J*. 2014; 22(1): 11–9.

32. Fogari R., Preti P., Derosa G., et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(3): 177–80.

33. Della Chiesa A., Pfiffner D., Meier B., et al. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum. Hypertension*. 2003; 17(8): 515–21.

34. Cordero A., Bertomeu-Martínez V., Mazón P., et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28(1): 15–22.

35. Мустафаев И.И., Нурмамедова Г.С. Влияние монотерапии небивололом, биспрололом, карведилолом на состояние вегетативной нервной системы и половую функцию у мужчин с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2013; 2: 48–54.

36. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/eh151.

37. Мамедов М.Н., Строева М.В., Ковригина М.Н., и др. Как влияет антигипертензивная терапия на метаболические параметры и эректильную функцию у мужчин с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском: фокус на сочетание лизиноприла и амлодипина. *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6(4): 491–6.

38. Романюк М.Г., Корниенко А.М. Влияние комбинированного препарата Экватор на кавернозный кровоток у мужчин с эректильной дисфункцией. *Украинский мед. журнал*. 2009; 6(74): 55–8.

39. Звягинцева Е.И. Медико-социальное значение эректильной дисфункции и безопасность гипотензивной терапии у мужчин с артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011; 22.

40. Fisher W.A., Rosen C., Eardley I., et al. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: The Female Experience of Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (FEMALES) Study. *J Sex Med*. 2005; 2: 675–84.

REFERENCES

- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: e28–e292.
- Health 21: Fundamentals of Health for all in the European Region. *European Series to achieve health for all*. 1999, 6: 293.
- Sexual health. WHO health issues. http://www.who.int/topics/sexual_health/ru/ (4 March 2014).
- Krishtahl VV, Gulman BL *Sexology – Kharkiv Academy of Sexual Research*. 1997; T. 1. Normal sexology: 352.
- Mitchell K.R., Mercer C.H., Ploubidis G.B., et al. Sexual function in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet*. 2013; 382: 1817–29.
- Field N., Mercer C.H., Sonnenberg P., et al. Associations between health and sexual lifestyles in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet*. 2013; 382:1830–44.
- Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993; 270(1): 83–90.
- De Busk R., Drory Y., Goldstein I., et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2000; 86(2): 175–181.
- Ghalayini I.F., Al-Ghazo M.A., Al-Azab R., et al. Erectile dysfunction in a Mediterranean country: results of an epidemiological survey of a representative sample of men. *International J of Impotence Research*. 2010; 22: 196–203.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou G., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994; 151: 54–61.
- Böhm M., Baumhäkel M., Probstfield J.L., et al. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the ONTARGET/TRANSCEND Trials. *Amer Heart J*. 2007; 154(1): 94–107.
- Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman Ph.J., et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005; 294: 2996–3002.
- Jia-Yi Dong, Yong-Hong Zhang, Li-Qiang Qin, et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease. meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1378–85.
- Vlachopoulos C.V., Terentes-Printzios D.G., Ioakeimidis N.K. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-

- analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 99–109.
15. Inman B.A., Sauver J.L., Jacobson D.J., et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 108–113.
 16. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J., et al., for the TOMHS Research Group. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension*. 1997; 29: 8–14.
 17. Doumas M., Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality. *J Clin Hypertens*. 2006; 8: 269–74.
 18. Doumas M., Tsakiris A., Douma S., et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl*. 2006; 27: 469–77.
 19. Davidovich I.M., Hnatiuk O.P., Marenin S.N. Assessment of erectile function as an indicator of the quality of life in young men suffering from essential hypertension. *Roszdravnadzor Herald*. 2013; 5: 31–5.
 20. Guay A.T. Relation of endothelial cell function to erectile dysfunction: *Am J Cardiol*. 2005;96(Suppl 12B): 52M–56M.
 21. Chew K.K., Finn J., Stuckey B., et al. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J Sex Med*. 2010; 7(1, Pt 1): 192–202.
 22. Chew K.K., Gibson N., Sanfilippo F., et al. Cardiovascular mortality in men with erectile dysfunction: increased risk but not inevitable. *J Sex Med*. 2011; 8(6): 1761–71.
 23. Moser M., Roccella E.J. The Treatment of Hypertension: A Remarkable Success Story. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15(2): 88–91.
 24. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S.E., et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2011; 12(1): 65–82.
 25. Preiss D., Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22(6): 460–6.
 26. Emberson J.R., Kearney P.M., Blackwell L., et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7(1): e29849
 27. Nicolai M. P. J., Liem S. S., Both S., et al. What do cardiologists know about the effects of cardiovascular agents on sexual function? A survey among Dutch cardiologists. Part I. *Neth Heart J*. 2013; 21(12): 540–4.
 28. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J., et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension*. 1997; 29(1, Pt 1): 8–14.
 29. Ferrario C.M., Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens*. 2002; 4(6): 424–32.
 30. Reffelmann T., Klöner R.A. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vascular Health and Risk Management*. 2006; 2(4): 447–55.
 31. Nicolai M. P. J., Liem S. S., Both S., et al. A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice. *Neth Heart J*. 2014; 22(1): 11–9.
 32. Fogari R., Preti P., Derosa G., et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(3): 177–80.
 33. Della Chiesa A., Pfiffner D., Meier B., et al. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum. Hypertension*. 2003; 17(8), 515–21.
 34. Cordero A., Bertomeu-Martínez V., Mazón P., et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28(1): 15–22.
 35. Mustafayev I.I., Nurmamedov G.S. Influence of nebivolol monotherapy, bisoprolol karveliolum on the autonomic nervous system and sexual function in men with hypertension. *Kardilogiia* 2013, 2: 48–54.
 36. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehs151.
 37. Mamedov M.N., Stroeveva M.V., Kovrigina M.N., etc. Effect of antihypertensive therapy on metabolic profile and erectile function in hypertensive men with high cardiovascular risk: focus on the combination of lisinopril and amlodipine *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* . 2010, 6 (4): 491–6.
 38. Romaniuk M.G., Kornienko A.M. Influence of combined drug Equator on cavernous blood flow in men with erectile dysfunction. *Ukrainian Med. J*. 2009, 6 (74): 55–8.
 39. Zvyagintsev E.I. Medical and social implications of erectile dysfunction and safety of antihypertensive therapy in men with hypertension. *Authoref. dis. ... cand. med. sci. M.*, 2011: 22 p.
 40. Fisher W.A., Rosen C., Eardley I., et al. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: The Female Experience of Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (FEMALES) Study. *J Sex Med*. 2005; 2: 675–84.

Статья поступила 06.03.2014. Принята к печати 12.05.2014.

РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН

В.Н. Ларина¹, Т.Н. Распопова², Б.Я. Барт¹

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ;

² ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента Здравоохранения г. Москвы», РФ

Представлены данные о значении специфических биохимических маркеров синтеза и резорбции костной ткани в оценке скорости обмена (темпа потери массы кости), нарушения спаренности процессов ремоделирования кости и мониторинга лечения остеопороза у женщин. Показано, что совместное определение минеральной плотности кости и биохимических маркеров помогает выявлять остеопенический синдром и его осложнения, оценивать риск возникновения переломов, особенно у тех женщин, которые не отнесены к группе риска после проведения у них только денситометрического исследования.

Ключевые слова: остеопороз; женщины; минеральная плотность кости; костные биомаркеры.

Role of the biochemical markers of bone turnover for osteoporosis in women: utility in diagnosis and therapy monitoring

V.N. Larina¹, T.N. Raspopova², B.Ya. Bart¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

² Diagnostic Clinical Center No.1, Department of Health of Moscow, Russian Federation

Article is devoted to the value of specific biochemical markers of bone synthesis and resorption in an assessment of the rate of bone loss, violations of the bone remodeling and therapy monitoring of osteoporosis in women. It is shown that combined determination of bone mineral density and biochemical markers helps to reveal an osteopenia and their complications, to estimate bone fracture risk, especially at those women who aren't carried to group of risk after Dual Energy X-ray Absorptionmetry.

Key words: osteoporosis; women; bone mineral density; bone biomarkers.

На сегодняшний день определение минеральной плотности кости (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual Energy X-ray Absorptionmetry – DEXA) является стандартом диагностики остеопороза. Метод высоко воспроизводим, имеет низкую радиационную нагрузку, доступен по себестоимости и позволяет оценивать плотность кости в участках скелета с наивысшим риском развития перелома – позвоночнике и бедре [1]. Однако при достаточно высокой специфичности DEXA его низкая чувствительность не всегда позволяет выявить потерю костной

массы и оценить возможность развития переломов костей скелета в будущем [2].

В последние годы появились работы, рассматривающие специфические биохимические маркеры синтеза и резорбции костной ткани в качестве дополнительного, неинвазивного и высокочувствительного инструмента оценки скорости обмена (темпа потери массы кости) и нарушения спаренности процессов ремоделирования кости, что может расцениваться как потенциальный риск развития остеопенического синдрома. Этот факт очень важен, поскольку на современном этапе ве-

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Барт Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ», ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1, ДЗ г. Москвы. Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2

Распопова Татьяна Николаевна, заведующая отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1, ДЗ г. Москвы. Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2

душим подходом к профилактике остеопороза и связанным с ним переломам является раннее выявление заболевания, желательно на стадии остеопении [3, 4, 5; 6].

По количеству компонентов, синтезируемых остеобластами (ферменты, белки, цитокины, продукты костного матрикса) судят о процессе костеобразования [7]. К наиболее часто применяемым в клинической практике биомаркерам костеобразования относятся остеокальцин; костный изофермент щелочной фосфатазы (bALP); карбокси-(P1CP) и аминок- (P1NP) концевые пропептиды проколлагена I типа. В процессе синтеза коллагена I типа высвобождается N-терминальный пропептид общего проколлагена типа I (P1NP), который отражает раннюю фазу костной формации – синтез *de novo* коллагена I типа. P1NP обладает низкой внутрииндивидуальной вариабельностью, стабилен в сыворотке крови при комнатной температуре, в то время как сыворотка также сохраняется стабильной в течение 7 дней при температуре 2–8 °C [8]. Остеокальцин высвобождается в процессе образования или резорбции кости и является малым неколлагеновым протеином костного матрикса. Он отражает вторую стадию костной формации – минерализацию синтезированного коллагена I типа [9]. Циркулирующий в крови остеокальцин имеет короткий период полувыведения и выводится из организма почками с помощью клубочковой фильтрации.

Большинство маркеров резорбции костной ткани является продуктами деградации коллагена: N- (NTx) и C-терминальный телопептид (CTx) молекул коллагена I типа (β -CTX) в сыворотке крови или моче; окси- и дезоксипиридинолины, оксипролин и кальций в моче. Тартратрезистентная кислая фосфатаза (изоформа 5b) и катепсин K отражают активность остеокластов.

К маркерам гормональной и клеточной регуляции ремоделирования кости относятся паратиреоидный гормон (ПТГ), половые гормоны и остеопротегерин. Последний имеет важное значение в молекулярной регуляции остеокластогенеза и является ключевым звеном ингибирования дифференцировки и активации остеокластов. Остеопротегерин представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Остеопротегерин ингибирует связывание рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANK) и его лиганда (RANKL), тем самым ингибируя мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов [5]. Роль остеопротегерина как биомаркера доказана в эксперименте и требует даль-

нейшего изучения в клинике и подтверждения аналитической валидности.

Основными направлениями, в которых может быть полезно определение биохимических маркеров костного обмена, являются мониторинг лечения остеопороза, а также прогнозирование уменьшения плотности костной ткани и риска возникновения переломов у лиц с остеопеническим синдромом. Биомаркеры позволяют выявлять нарушения резорбции или формирования кости при одновременном учете результатов как минимум двух тестов. Более того, проведение этих исследований необходимо у женщин именно в первые годы наступления менопаузы, когда недостаток эстрогенов тормозит дифференцировку ранних остеобластов и синтез коллагена, увеличивает активность остеокластов, способствует снижению секреции кальцитонина, повышает чувствительность кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона. Помимо этого дефицит эстрогенов вызывает повышение провоспалительных цитокинов и уменьшение остеопротегерина, причастных к механизмам снижения минерализации кости [10, 11]. В этот период интенсивность костного обмена у женщин возрастает в 2–3 раза, уровни маркеров резорбции кости превышают пременопаузальные значения и, независимо от МПК, ассоциируются с повышенным риском переломов бедра, позвонков и костей скелета другой локализации. Совместное определение МПК и биохимических маркеров помогает лучше выявлять остеопенический синдром и его осложнения, оценивать риск возникновения переломов, особенно у тех женщин, которые не отнесены к группе риска после проведения у них только денситометрического исследования [12–14]. К сожалению, у половины женщин с переломами скелета вследствие минимальной травмы в прошлом не был диагностирован остеопороз при оценке только МПК [3, 15].

Более того, снижение вероятности переломов не всегда коррелирует с соответствующим увеличением МПК, тогда как костные биомаркеры могут показывать более высокие корреляции. Эффективность выявления женщин с высоким риском переломов в период постменопаузы при наличии остеопороза возрастает при одновременном определении биомаркеров костного обмена наряду с другими независимыми факторами риска возникновения переломов, такими как: МПК 0,736 г/см² и менее (ОШ 3,15), возраст 65 лет и старше (ОШ 1,9), наличие переломов в анамнезе у родственников первой линии (ОШ 1,77), низкая физическая активность (ОШ 2,08) и падения в анамнезе (ОШ

3,33) [16, 17]. В исследовании Malmö OPRA study, длившемся 9 лет, в котором приняли участие 1040 женщин пожилого возраста, была показана тесная связь повышенного уровня маркеров резорбции костной ткани с риском переломов любой локализации (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,04–1,29) и переломов позвоночника (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,01–1,48). Эта связь была наибольшей в начале наблюдения за больными [18]. Выявление у женщин повышенного уровня нескольких биомаркеров резорбции кости с большей вероятностью предсказывает возникновение переломов [19].

Показаниями для медикаментозного лечения остеопороза являются:

- наличие компрессионного перелома позвонка;
- минеральная плотность кости по T-критерию $\leq -2,5$;
- минеральная плотность кости по T-критерию от $-2,0$ до $-2,5$, при наличии хотя бы одного из факторов риска остеопороза.

Идеальный антиостеопоротический препарат должен увеличивать массу и улучшать микроархитектонику кости, влиять на мышечную силу, не оказывать серьезных побочных эффектов и отличаться хорошей переносимостью. Поскольку установлена связь между риском перелома и МПК, обычно для контроля оценки проводимой терапии рекомендуется исследование МПК [1, 16]. Однако изменение МПК можно обнаружить лишь спустя длительный период времени от начала лечения, и обычно этот период составляет 1–2 года, а уровни маркеров резорбции кости снижаются достаточно быстро – через 3 месяца от начала антиостеопоротической терапии. В этом аспекте выявление костных биомаркеров имеет преимущества перед определением МПК, поскольку изменение их содержания является более достоверным показателем эффективности терапии уже на ранних ее этапах, чем изменение МПК [20–25].

В настоящее время для оценки костного метаболизма наиболее часто используются биомаркеры синтеза (bALP и остеокальцин) и резорбции (NTX и β -СТХ) костной ткани, а их повторное определение через 3 месяца от начала лечения рекомендовано использовать для оценки эффективности терапии. Из-за внутрииндивидуальных различий содержания костных биомаркеров, метод их определения имеет погрешность около 14%, поэтому статистически значимыми и свидетельствующими об эффективности лечения считают изменение их содержания на 30% от исходного уровня и более (снижение при антирезорбтивной терапии и увеличение при лечении терипаратидом). Благодаря более раннему получению информации об эффектив-

ности терапии пациенты уже через 3 месяца от ее начала могут убедиться в ее целесообразности и благоприятном влиянии на костный метаболизм. Это повышает терпимость и приверженность пациентов к рекомендуемому лечению, а своевременное мониторирование биомаркеров помогает увеличить его длительность на 25% по сравнению с пациентами, у которых для контроля эффективности антиостеопоротического лечения уровень костных биомаркеров не используется [2, 3].

При использовании костных биомаркеров необходимо также учитывать вариабельность результатов теста, которая может быть обусловлена разными причинами: влиянием непосредственно самого заболевания, менструального цикла, стабильностью аналитического метода, биологической вариабельностью, воздействием циркадных ритмов, потребляемыми пищевыми продуктами, проводимой медикаментозной терапией, наличием заболеваний печени, почек и др. Для снижения вариабельности и повышения валидности результатов анализа необходимо проводить забор биообразцов в утреннее время и натощак.

В настоящее время для определения сывороточных биомаркеров применяют электрохемилюминесцентные анализаторы семейства Elecsys со значениями коэффициента вариабельности $< 8\%$. Коэффициент вариабельности для PINP составляет $< 3,7\%$, остеокальцина – $< 4,2\%$, костного изофермента щелочной фосфатазы – $< 4,3\%$, β -СТХ – $< 5,4\%$; коэффициент вариабельности ПТГ равен 10%, поскольку он является регуляторным гормоном, и определить его биологическую вариабельность достаточно сложно [8]. Преимуществом костных биомаркеров является быстрота воспроизводимости анализа (до 17 мин), что соответствует как клиническим, так и аналитическим требованиям.

Таким образом, порозность кости определяется не только снижением ее плотности, но и нарушением микроархитектоники, выраженность которой можно оценить с помощью биохимических маркеров. Высокие уровни костных биомаркеров свидетельствуют об ускорении костного обмена и могут рассматриваться в качестве ранних факторов оценки нарушения спаренности процессов ремоделирования и риска снижения МПК. Комбинация биомаркера костной резорбции с МПК является лучшим предиктором перелома костей скелета, чем единичный параметр костного биомаркера или МПК, поэтому данные параметры оценки костной ткани являются взаимодополняемыми. Костные биомаркеры без денситометрии не применимы для

диагностики остеопороза, а диагноз остеопороза может быть поставлен лишь на основании совокупности данных, полученных при комплексном обследовании пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Melton L., Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42 (3): 467–75.
2. Rabenda V., Bruyère O., Reginster J. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. *Osteoporos. Int.* 2011; 22 (3): 893–901.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва 2010; Гэотар-Медиа.– 270 с.
4. Рубин М.П., Чечурин Р.Е. Диагностика, профилактика и лечение остеопороза в поликлинических условиях. *Тер. Архив*. 2011; 1: 32–8.
5. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S. et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *L Transl Med*. 2013; 11: 201–14.
6. Агеев Ф.Т., Баринаева И.В., Середина Е.М. и др. Остеопороз и жесткость артерий: исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2013; 6: 51–8.
7. Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology*. 2008; 47 (Suppl. 4): IV2–IV8.
8. Stokes F., Ivanov P., Bailey L., Fraser W. The effects of sampling procedures and storage Conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. *Clinical Chemistry*. 2011; 1 (57): 138–40.
9. Wu C., Kato T., Pronschinske K. et al. Dynamics of bone turnover markers in patients with heart failure and following haemodynamic improvement through ventricular assist device implantation. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14 (12): 1356–65.
10. Tanko L., Christiansen C., Cox D. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005; 20 (11): 1912–20.
11. Митрохина Т.В., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. и др. Влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и минеральную плотность костей пациенток с хирургической менопаузой. *Проблемы женского здоровья*. 2012; 3 (7): 5–10.
12. Cummings S., Karpf D., Harris F. et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002; 112 (4): 281–9.
13. Eastell R., Christiansen C., Grauer A. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *JBM*. 2011; 3 (26): 530–7.

14. Jacques R., Boonen S., Cosman F. et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: The HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *JBM*. 2012; 8 (27): 1627–34.
15. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Garnero P., Griesmacher A., McClung M. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (2): 391–420.
16. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E. et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone*. 2003; 1 (32): 78–85.
17. Chopin F., Biver E., Funck-Brentano T., Bouvard B., Coiffier G., Garnero P., Thomas T. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79 (1): 26–31.
18. Ivaska K., Gerdhem P., Vaananen H. et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res*. 2010; 25 (2): 393–403.
19. Hannon R., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc*. 2003; 9 (1): 10–5.
20. Bachmann G., Kriegman A., Goncalves J., Kianifard F., Warren M., Simon J. Effect of zoledronic acid compared with raloxifene on bone turnover markers in postmenopausal women with low bone density. *Menopause*. 2011; 18 (8): 851–6.
21. Eastell R., Hannon R. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc*. 2008; 67 (2): 157–62.
22. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2008; 12 (3): 157–70.
23. Ravn P. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan Med Bull*. 2002; 49 (1): 1–18.
24. Chung H., Koo J., Kwon S., Kang M., Moon S., Park J. et al. Early changes in 25-hydroxyvitamin D levels and bone markers after monthly risedronate with cholecalciferol in Korean patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 597–603.
25. Ельчанинов Д.В., Аккер Л.В., Фёдорова И.А., Поповцева А.В. Маркеры резорбции и формирования костной ткани у женщин с климактерическим синдромом в период ранней постменопаузы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 10: 21–4.

REFERENCES

1. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Melton L., Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42 (3): 467–75.

2. Rabenda V., Bruyère O., Reginster J. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. *Osteoporos. Int.* 2011; 22 (3): 893–901.
3. Lesnyak O. M., Benevolenskaya L.I. Osteoporoz. Diagnostics, prevention and treatment. Clinical recommendations.
4. Rubin M.P., Chechurin R.E. Diagnostics, prevention and osteoporosis treatment in polyclinic conditions. *Ter. Archive.* 2011; 1: 32–38.
5. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S. et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *L Transl Med.* 2013; 11: 201–14.
6. Ageev F.T., Barinova I.V., Seredenina E.M. etc. Osteoporosis and rigidity of arteries: research of 103 women with moderate and low risk of development of complications of cardiovascular diseases. *Cardiology.* 2013; 6: 51–8.
7. Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology.* 2008; 47 (Suppl. 4): IV2–IV8.
8. Stokes F., Ivanov P., Bailey L., Fraser W. The effects of sampling procedures and storage Conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. *Clinical Chemistry.* 2011; 1 (57): 138–40.
9. Wu C., Kato T., Pronschinske K. et al. Dynamics of bone turnover markers in patients with heart failure and following haemodynamic improvement through ventricular assist device implantation. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14 (12): 1356–65.
10. Tanko L., Christiansen C., Cox D. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005; 20 (11): 1912–20.
11. Mitrokhina T.V., Maychuk E.Yu., Vojvodina I.V., et al. Influence of replaceable hormonal therapy on a functional condition of cardiovascular system and mineral density of bones of patients with a surgical menopause. *Problems of women health.* 2012; 3 (7): 5–10.
12. Cummings S., Karpf D., Harris F. et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002; 112 (4): 281–9.
13. Eastell R., Christiansen C., Grauer A. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *JBMR.* 2011; 3 (26): 530–7.
14. Jacques R., Boonen S., Cosman F. et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: The HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *JBMR.* 2012; 8 (27): 1627–34.
15. Vasikaran S., Eastell R., Bruyere O., Garnero P., Griesmacher A., McClung M. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (2): 391–420.
16. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E. et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone.* 2003; 1 (32): 78–85.
17. Chopin F., Biver E., Funck-Brentano T., Bouvard B., Coiffier G., Garnero P., Thomas T. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2012; 79 (1): 26–31.
18. Ivaska K., Gerdhem P., Vaananen H. et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (2): 393–403.
19. Hannon R., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc.* 2003; 9 (1): 10–5.
20. Bachmann G., Kriegman A., Goncalyes J., Kianifard F., Warren M., Simon J. Effect of zoledronic acid compared with raloxifene on bone turnover markers in postmenopausal women with low bone density. *Menopause.* 2011; 18 (8): 851–6.
21. Eastell R., Hannon R. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67 (2): 157–62.
22. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008; 12 (3): 157–70.
23. Ravn P. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan Med Bull.* 2002; 49 (1): 1–18.
24. Chung H., Koo J., Kwon S., Kang M., Moon S., Park J. et al. Early changes in 25-hydroxyvitamin D levels and bone markers after monthly risedronate with cholecalciferol in Korean patients with osteoporosis. *Clin Intery Aging.* 2013; 8: 597–603.
25. Elchaninov D.V., Akker L.V., Fyodorova I.A., Popovtseva A.V. Markers of a desorption and formation of bone fabric at women with a climacteric syndrome in the period of an early postmenopause. *Clinical laboratory diagnostics.* 2009; 10: 21–4.

Статья поступила 30.01.2014. Принята к печати 12.05.2014.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые коллеги!

В связи со все возрастающей необходимостью привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций») (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication), изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE, изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>), редакционной коллегией журнала «Проблемы женского здоровья» внесены некоторые изменения в правила по оформлению рукописей.

Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, не будут приниматься редакцией журнала к рассмотрению.

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

2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала, содержащее информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. Необходимо сообщить информацию о конфликте интересов/финансирования. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилии, имена и отчества авторов статьи, их должности и места работы, а также точный почтовый адрес, телефон и адрес электронной почты автора, с которым редакция может вести переписку. Сведения должны быть представлены на русском и английском языках.

4. Если авторами статьи являются более 4 человек, обязательно следует указать вклад каждого автора в данную работу. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, т. е. участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

5. Объем статей: не более 10 страниц — для оригинальной, 15 — для лекции и обзора литературы, 6 страниц — для клинического наблюдения.

6. Структура оригинальной статьи: название, фамилии и инициалы авторов, полное название учреждений, город, страна, введение, цель, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования, их обсуждение, выводы (предпочтительно) или заключения. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT — <http://www.consort-statement.org>. Следует обращать особое внимание на описание дизайна исследования, места и сроков проведения исследования, характеристики включенных пациентов (критерии включения и не включения), методов исследования с указанием использованной аппаратуры, методов статистической обработки полученных результатов.

7. В статье должна быть приведена Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования. Исследования должны проводиться в соответствии с принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 (если эти исследования проводились полностью или частично на территории Российской Федерации) и/или принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материал и методы».

8. Отдельно прилагается краткое (не более 250 слов) структурированное резюме, которое должно содержать следующие разделы — цель, материал и методы, результаты и заключение. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова.

9. Иллюстрационный материал может прилагаться в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в редакторах Word, Excel, PowerPoint, а также записанные в программе Adobe Photoshop (расширение файла .tif и с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм), либо на бумаге с максимально четким изображением. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Каждая таблица и рисунок печатается с номером и названием. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных (например, $M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т. д.). В рисунках четко должны быть обозначены оси. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков — под ними.

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

11. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором (не по алфавиту), напечатанный на отдельном листе через 2,0 интервала. В списке литературы указываются при цитировании книги — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, фамилия и инициалы редактора(ов), место, издательство, год издания, общее количество страниц или ссылка на конкретные страницы; при цитирова-

нии статей из сборников указывают выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). При цитировании статьи в журнале — фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» — в английских), полное название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (первая и последняя). В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 20 источников, в обзорах литературы — не более 50. Предпочтительно цитирование литературы не более 10-летней давности за исключением работ, содержащих фундаментальные данные. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи порядковые номера даются в квадратных скобках — [1] или [1, 2] или [11, 14–16] в строгом соответствии со списком литературы.

12. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме и соответствовать принятому в журналах или списку аббревиатур Index Medicus.

13. Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерированном варианте, что необходимо для повышения цитирования. Транслитерацию следует проводить с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru>.

Примеры оформления ссылок:**Статьи в журналах**

Pearlstein T., Howard M., Salisbury A. et al. Postpartum depression. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200(4): 357–64.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Evsyeva M.E., Eryomin V.A., Yashchenko T.V. and other. Connective tissue status and breast cancer: morphological and immunohistochemical aspects. Women's health problems. 2013; 8(1): 33–9. (Russian). Евсеева М.Е., Ерёмин В.А., Яшенко Т.В. и др. Соединительнотканый статус и рак молочной железы: морфологические и иммуногистохимические аспекты. Проблемы женского здоровья 2013; 8(1): 33–9.

Цитирование книг:

Winn H.N., Dllserger K.S. Cardiovascular disease in women. INFORMA, London. 2006: 178 p.

Kuimov A.D. Myocardial infarction in women. M.: INFRA-M, 2013, 126 p. Russia. Куимов А.Д. Инфаркт миокарда у женщин. М.: ИНФРА-М, 2013, 126 с.

Цитирование главы в книге:

Dohrmann M.L., Shah H. Pathophysiology of aging/In: Cardiovascular disease in women. Ed. Winn H.N., Dllserger K.S. INFORMA, London. 2006: 5–8.

Diagnosics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2011. P. 203–93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011. С. 203–96).

Цитирование Web-ссылки:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

14. Если рукопись соответствует всем требованиям, то ей присваивается индивидуальный регистрационный номер, который используется в дальнейшей работе. Автору высылается уведомительное письмо о получении рукописи и ее регистрационный номер. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены автором(ами) перед рецензированием. Рецензирование рукописей редакция проводит «слепым» методом, как для автора, так и для рецензента. Статьи для рецензирования направляются по профилю научного исследования одному из постоянных рецензентов журнала или независимому эксперту. Результаты рецензирования сообщаются автору в электронном виде по почте. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала.

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

16. Публикация статей в журнале для авторов бесплатна

17. Статьи следует направлять по адресу:

127473 Москва, а/я 82,

Редакция журнала «Проблемы женского здоровья»

Email: redaktorpjz@yandex.ru

Телефон: 8 (499) 972-96-12