

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

E-mail: redaktorpjz@yandex.ru

<http://www.gzrf.ru>

Индексы каталога Респечати 33166 – для индивидуальных подписчиков 77274 – для предприятий и организаций

Российский индекс научного цитирования, Импакт-фактор (РИНЦ 2013) 0,192

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. Бадочкин, 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

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.И. Асташкин, М.Г. Глезер, Н.С. Орехова, А.Н. Новикова, С.В. Грачев*
Влияние экстракта листьев артишока на уровень радикалов кислорода, продуцируемых фагоцитами крови пациенток с хронической сердечной недостаточностью *in vitro*..... 5
- О.В. Пешева, М.Г. Полтавская, А.Л. Сыркин*
Возможности дифференциальной диагностики хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин в условиях городской поликлиники..... 11
- А.С. Шилова, Н.А. Новикова*
Применение фармако-инвазивного подхода к лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у женщин..... 19
- Д.Е. Соболева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Э.А. Тер-Оганесянц, В.С. Беспалова, Е.С. Шилова*
Йодобеспечение беременных женщин Санкт-Петербурга. Эффективность профилактики развития йододефицитных заболеваний в группе риска..... 25
- В.В. Ветров, М.А. Вьюгов, Д.О. Иванов*
Уровень сенсibilизации у беременных с реуз-иммунизацией при различных лечебных технологиях..... 32
- А.В. Московкина, О.З. Пузикова, В.А. Линде, М.М. Айрапетян*
Роль орексина А в патогенезе формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении..... 41

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов*
Влияние возраста, курения на эндотелиальную функцию у женщин..... 47
- Н.А. Шнайдер, И.В. Демко, О.В. Алексеева, М.М. Петрова, Е.А. Кантимирова, И.Г. Строцкая, С.К. Дюжаков*
Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна..... 55

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.М. Кочергина, Н.А. Кочергин, Е.В. Тавлуева, О.Л. Барбараш*
Инфаркт миокарда у беременной..... 65

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Д.С. Каскаева, О.В. Тутынина*
Анализ заболеваемости студентов 3-го курса в ходе углубленного медицинского осмотра 2014 года в Красноярском государственном медицинском университете..... 71

ИНФОРМАЦИЯ

- Информационное письмо..... 75
Правила для авторов..... 76

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>E.I. Astashkin, M.G. Glezer, N.S. Orekhova, A.N. Novikova, S.V. Grachev</i> Effects of artichoke leaves extract on the ros level produced by blood phagocytes patients with congestive heart failure <i>in vitro</i>	5
<i>O.V. Pesheva, M.G. Poltavskaya, A.L. Syrkin</i> Possibilities of differential diagnosis of chronic heart failure in men and women in urban polyclinics.....	11
<i>A.S. Shilova, N.A. Novikova</i> Application pharmaco-invasive approach to the treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation in women.....	19
<i>D.E. Soboleva, S.V. Dora, A.R. Volkova, E.A. Ter-Oganesyants, V.S. Bespalova, E.S. Shivova</i> Iodine status of pregnant women living in Saint-Petersburg. The effectiveness of iodine prevention in risk group.....	25
<i>V.V. Vetrov, M.A. Vyugov, D.O. Ivanov</i> The level of sensibilisation at pregnant with rhesus-immunisation de the use of different therapeutic technologies.....	32
<i>A.V. Moskovkina, O.Z. Puzikova, V.A. Linde, M.M. Airapetyan</i> Role of orexin A in the genesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with the hyperandrogenism.....	41

REVIEWS

<i>E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov</i> The influence of age, smoking on endothelial function in women.....	47
<i>N.A. Shnayder, I.V. Demko, O.V. Alekseeva, M.M. Petrova, E.A. Kantimirova, I.G. Strotskaya, S.K. Diuzhakov</i> Phenotypic and genotypic risk factors for obstructive sleep apnea/hypopnea.....	55

CLINICAL CASE

<i>A.M. Kochergina, N.A. Kochergin, E.V. Tavlyeva, O.L. Barbarash</i> Myocardial infarction in pregnant women.....	65
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

EXCHANGE OF EXPERIENCE

<i>D.S. Kaskaeva, O.V. Tutynina</i> Analysis of morbidity third-year student in-depth medical examinations of 2014 at the Krasnoyarsk State Medical University.....	71
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

INFORMATION

Letters to the readers.....	75
Rules for the authors.....	76

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ АРТИШОКА НА УРОВЕНЬ РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ФАГОЦИТАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ *IN VITRO*

Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер, Н.С. Орехова, А.Н. Новикова, С.В. Грачев
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Важную роль в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) играет оксидативный стресс, связанный с образованием радикалов кислорода в клетках сердца и крови, активируемых при системном воспалении. Цель работы. Изучить влияние экстрактов листьев артишока (препарата Хофитол) на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациенток с ХСН II–III функционального класса по NYHA. Материал и методы. Исследование проведено на образцах цельной крови 14 пациенток с ХСН, а также на нейтрофилах, выделенных из крови с помощью дифференциального центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-гипак. Образование радикалов кислорода оценивали по интенсивности хемилюминесценции люцигенина (30 мкМ) на хемилюминометре «Биотокс-7» по количеству импульсов в секунду. Для стимуляции образования фагоцитами крови супероксид-анионов использовали оптимальную дозу стандартного стимулятора – форболового эфира (1 мкМ), которая вызывала максимальный ответ. Эффект препарата Хофитол (в концентрациях от 10 до 1000 мкг/мл) оценивали по выраженности изменения образования активных форм кислорода. Результаты. Установлено, что фагоциты крови у пациенток с ХСН находятся в состоянии преактивации (праймирования), о чем свидетельствовало «спонтанное» образование радикалов кислорода при их взаимодействии со стенкой кюветы, у разных пациентов уровень радикалов кислорода в конце фиксированного интервала времени был в 1,3–2,8 раза выше их уровня в начале этого периода. Добавление РМА (1 мкМ) сопровождалось увеличением уровня радикалов кислорода до значения относительно уровня радикалов в момент добавления РМА в среднем в $4,4 \pm 2,3$ раза в образцах цельной крови и в $3,3 \pm 1,2$ раза в суспензиях нейтрофилов. Препарат Хофитол концентрационно-зависимым образом снижал уровень радикалов кислорода на фоне действия РМА. Достоверный ингибирующий эффект наблюдался при дозе Хофитола 50 мкг/мл и выше. При обработке проб крови и суспензий нейтрофилов препаратом Хофитол на фоне спонтанного образования супероксид-анионов также было зарегистрировано снижение уровня радикалов кислорода, а последующий ответ на РМА был резко снижен. Заключение. Впервые показано, что препарат Хофитол эффективно тормозит активность фагоцитов крови при системном воспалительном ответе, наблюдаемом у пациенток с ХСН, и снижает уровень радикалов кислорода, как спонтанно образующихся, так и индуцированных РМА.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; фагоциты крови; нейтрофилы; дыхательный взрыв; радикалы кислорода; экстракт листьев артишока, препарат Хофитол.

Effects of artichoke leaves extract on the ROS level produced by blood phagocytes from congestive heart failure *in vitro*

E.I. Astashkin, M.G. Glezer, N.S. Orechova, A.N. Novikova, S.V. Grachev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Congestive heart failure (CHF) is the leading cause of death in patients worldwide. An important cause of this syndrome is the oxidative stress that is associated with the formation of oxygen radicals directly in the heart cells and blood leukocytes, activated as a result of systemic inflammation observed in heart failure. The objective was to study the effects of artichoke leaves extracts (Chophytol) on ROS generated by blood phagocytes of patients with heart failure II–III functional class NYHA. Methods. The study was conducted on 14 whole blood samples of patients with heart failure, as well as neutrophils isolated from the blood by differential separation on double density gradient ficoll-hypaque. Formation of oxygen radicals was assessed by lucigenin chemiluminescence (30 μM) on chemiluminometer «Biotoks-7» by the number of pulses per second. Results. It was found that blood phagocytes in patients with heart failure are at preactivation (priming) condition, which is reflected in the «spontaneous» formation of oxygen radicals in their interaction with the cell walls as well as in subsequent response to a standard stimulator – phorbol ester (PMA, 1 μM). Such preactivated blood phagocytes indicate the presence of systemic inflammation, apparently caused by insufficient blood supply to various organs and tissues in heart failure. The preparation of artichoke leaves extracts (Chophytol) dose-dependent manner reduces the level of oxygen radicals in the maximum response to PMA. Preparation's significant inhibitory effect was observed at a dose of 50 micrograms / ml and above. In «spontaneous» generation of ROS by blood samples and neutrophil suspensions Chophytol decreases ROS level and the subsequent response to PMA was sharply reduced. Conclusion. The results suggest that Chophytol effectively inhibits the activity of phagocytes of blood at the systemic inflammatory response observed in patients with heart failure, and decreases the reactive oxygen species level induced by one of the strongest stimulators – phorbol ester.

Key words: congestive heart failure; blood phagocytes; neutrophils; respiratory burst; oxygen radicals; artichoke leaf extract, drug Chophytol.

Патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) носит сложный характер и обусловлен активацией нескольких регуляторных систем, включая симпато-адреналовую, ренин-ангиотензин-альдостероновую и систему натриуретических пептидов. Важная роль принадлежит также стимуляции врожденного и приобретенного иммунитета, а также системному воспалению [1–4]. Это подтверждается повышением уровня воспалительных цитокинов в крови, сердце и других органах и тканях [5]. Более того, по мере развития этой патологии и ее перехода в более тяжелую стадию уровень цитокинов в крови существенно возрастает [6].

Для объяснения системного воспаления при ХСН было предложено несколько гипотез, включая стимуляцию нейрогормональных систем; гемодинамическую перегрузку сердца и вторичную активацию клеток врожденного иммунитета. На экспериментальных моделях лабораторных животных показано, что провоспалительные цитокины, а также радикалы кислорода, продуцируемые лейкоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами, ускоряют развитие ХСН [7]. Провоспалительные цитокины и радикалы кислорода вносят вклад в гибель кардиомиоцитов по механизму апоптоза и некроза [3]. В связи с этим разрабатываются терапевтические подходы, направленные на снижение воспаления и окислительного стресса.

Целью данной работы было изучить действие экстракта листьев артишока (препарата Хофитол) на спонтанное и индуцированное образование радикалов кислорода в условиях *in vitro* фагоцитами крови пациенток с ХСН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: простое, несравнительное, открытое исследование.

Место проведения исследования. Кардио-

логическое отделение ГКБ № 59, г. Москва, лаборатория экстремальных состояний Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Критерии включения. В исследование включены 14 пациенток с постинфарктным кардиосклерозом и с СН II–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), средний возраст которых составлял $73 \pm 6,7$ года. Все пациентки были в стабильном состоянии (клиническое состояние и применяемая терапия не изменялись в течение 7 дней, предшествовавших исследованию). Все участницы исследования подписали информированное согласие на проведение терапии, а также на взятие крови для проведения анализов *in vitro*.

Критерии невключения. В исследование не включали: пациенток, имеющих хронические или острые воспалительные заболевания – хронический бронхит, пиелонефрит, артрит, системные заболевания соединительной ткани; имевших значимые изменения функционального состояния печени и почек; имевших повышенные уровни АСТ или АЛТ, превышающие в 2 раза уровень верхней границы нормы, повышение уровня креатинина более 30% от верхней границы нормального уровня (97 мкмоль/л); пациенток с привычными интоксикациями (наркомания, алкоголизм).

Базовая терапия

Все пациентки, в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с СН, получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, петлевые диуретики, 7 пациенткам были назначены антагонисты альдостерона.

Определение генерации радикалов кислорода фагоцитами крови

Периферическую кровь пациенток забирали из локтевой вены в пластиковые пробирки, содержащие гепарин (30 МЕ/мл). Нейтрофилы перифери-

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Асташкин Евгений Иванович, д.б.н., зав. лабораторией экстремальных состояний, профессор кафедры патологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1

Глезер Мария Генриховна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1

Орехова Наталья Стефановна, к.м.н., ст.н.с. лаборатории экстремальных состояний Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1

Новикова Антонина Николаевна, к.б.н., мл.н.с. лаборатории экстремальных состояний Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1

Грачев Сергей Витальевич, академик РАН, профессор, зав. кафедрой патологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1

ческой крови выделяли на двухступенчатом градиенте фиколл-гипак (Sigma) с удельной плотностью 1,119 и 1,077 г/мл, отмывали средой RPMI-1640 и раствором Хенкса (Sigma) при 800хg в течение 10 мин. Жизнеспособность изолированных нейтрофилов оценивали в тесте с трипановым синим. Этот показатель составлял 95–97%.

К пробам крови (объемом 100 мкл) или изолированным суспензиям нейтрофилов (10^6 клеток/мл) добавляли люцигенин (Sigma) (конечная концентрация 30 мкМ). Спонтанное и индуцированное стандартным стимулятором образование радикалов кислорода регистрировали на хемилюминометре «Биотокс»-7 (Россия). Измерения проводили при 25°C. Образование супероксид анионов ($O_2^{\cdot-}$) регистрировали в непрерывном режиме и выражали в количестве импульсов в 1 сек, а также оценивали по интегральным значениям хемилюминесценции (светосумма за фиксированное время).

В качестве стандартного стимулятора фагоцитов крови использовали форболовый эфир (форбол 12-миристат 13-ацетат – РМА; Sigma) в концентрации 1 мкМ.

Действие препарата Хофитол (ХОФ) в различных концентрациях (от 10 мкг/мл до 1000 мкг/мл) оценивали по выраженности изменения уровня радикалов кислорода.

В опытах *in vitro* использовали также диметилсульфоксид, среду RPMI1640, эмбриональную сыворотку телят производства компании Sigma.

Статистическая обработка. Использовалась программа SigmaPlot. При построении графиков использовали усредненные значения, определенные в четырех-шести измерениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке уровня радикалов кислорода по интенсивности хемилюминесценции образцов цельной крови и суспензий изолированных нейтрофилов у пациенток с ХСН было зарегистрировано «спонтанное» монотонное увеличение этого показателя, которое отражает стимуляцию фагоцитов крови в результате их взаимодействия со стенкой кюветы.

Этот показатель в конце фиксированного интервала времени возрастал по сравнению с исходным уровнем у разных пациенток в 1,3–2,8 раза. Эти результаты показывают, что в периферической крови пациенток с СН находятся преактивированные фагоциты. Добавление РМА (1 мкМ) сопровождалось увеличением уровня радикалов кислорода (в момент добавления РМА и

на максимуме ответа на этот стимулятор) в среднем в $4,4 \pm 2,3$ раза ($P < 0,05$) в образцах цельной крови (рис. 1) и в $3,3 \pm 1,2$ раза в суспензиях нейтрофилов.

Добавление Хофитола на фоне действия РМА вызывало концентрационно-зависимое снижение скорости генерации радикалов (Хофитол, 10 мкг/мл), а также уменьшение их уровня при более высоких концентрациях Хофитола (50 мкг/мл и 100 мкг/мл) (рис. 1). Аналогичная картина действия Хофитола после РМА наблюдалась на изолированных нейтрофилах пациенток с ХСН.

Концентрационная зависимость действия Хофитола после РМА показана на рис. 2 (каждая указанная на рис 2 доза Хофитола добавлялась после РМА) Достоверное снижение уровня $O_2^{\cdot-}$ воспроизводимо наблюдалось при дозах Хофитола 50 мкг/мл и выше (рис. 2).

Хофитол (100 мкг/мл) выраженным образом снижал «спонтанное» образование радикалов кислорода и подавлял ответ на последующую добавку РМА (1 мкМ), при этом изменялась как форма ответа на РМА, так и его амплитуда и скорость генерации $O_2^{\cdot-}$ (рис. 3).

Аналогичные результаты были получены на суспензиях нейтрофилов, в которых Хофитол уменьшал спонтанную генерацию радикалов кислорода и концентрационно-зависимым образом блокировал последующий ответ на РМА.

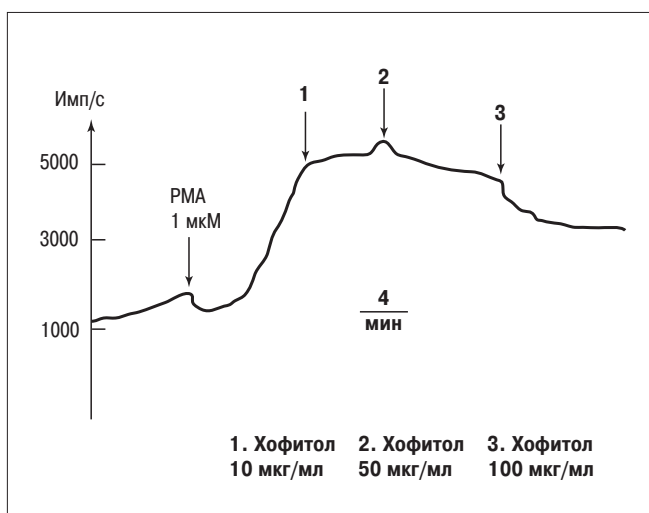


Рисунок 1. Спонтанное образование $O_2^{\cdot-}$, влияние форболового эфира РМА и ингибиторный эффект трех последовательных добавлений препарата Хофитол на хемилюминесценцию фагоцитов крови пациентки с сердечной недостаточностью

По оси ординат: количество импульсов в секунду (имп/с); горизонтальный маркер – время в мин. Стрелкой обозначена добавка вещества.

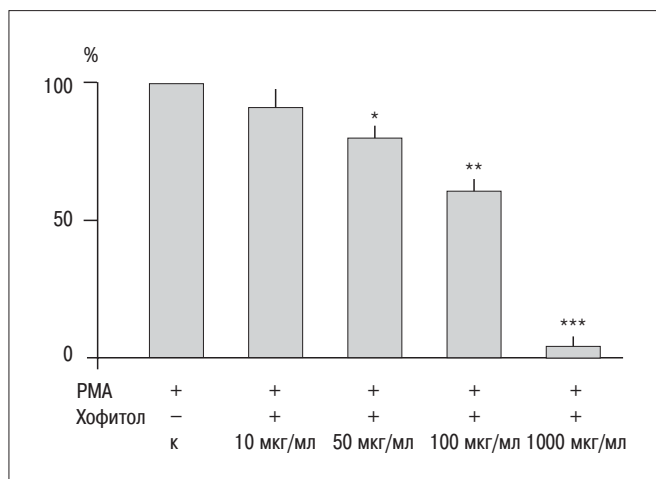


Рисунок 2. Ингибиторный эффект разных концентраций Хофитола на фоне действия форболового эфира РМА (1 мкМ)

За 100% принят ответ на РМА. На горизонтальной прямой указаны добавки к пробам: + РМА (1 мкМ) и на фоне действия РМА концентрации добавленного Хофитола: + 10 мкг/мл; + 50 мкг/мл; + 100 мкг/мл; + 1000 мкг/мл.

Достоверные ингибиторные эффекты по сравнению со 100% ответом на РМА наблюдались при концентрациях Хофитола – *50 мкг/мл ($P < 0,05$); **100 мкг/мл ($P < 0,05$); ***1000 мкг/мл ($P < 0,05$).

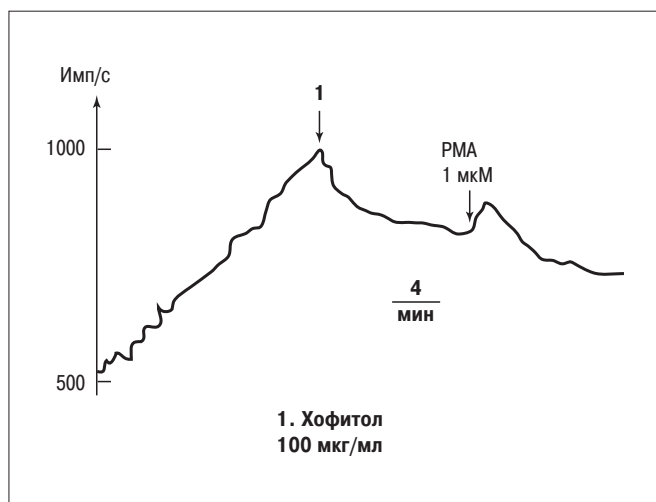


Рисунок 3. Влияние Хофитола (100 мкг/мл) на спонтанное образование $O_2^{\cdot-}$ и последующий ответ, индуцированный форболовым эфиром (РМА, 1 мкМ)

По оси ординат: хемилюминесценция в имп/с; горизонтальный маркер – время в мин. Проба крови помещалась в кювету и инкубировалась до начала регистрации хемилюминесценции в течение 5 мин. Значения в начале графика показывают интенсивность хемилюминесценции образца, которая возрастала со временем.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХСН характеризуется системным воспалением, увеличением уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 и других, образованием большого количества

радикалов кислорода, тканевым оксидативным стрессом [8]. При ХСН системная ишемия и воспаление помимо сердца затрагивают другие органы и ткани. В частности, нарушается барьерная функция толстого кишечника. В результате бактериальные эндотоксины и другие вещества поступают во внутреннюю среду организма, что вызывает каскад воспалительных реакций. Эти реакции могут вовлекать различные типы клеток, такие как лейкоциты, кардиомиоциты, фибробласты, гепатоциты и другие, что, в свою очередь, приводит к изменению активности кислород-зависимых клеток печени, почек, нейронов, мышц, сердца, активации нейрогормональной системы [4, 9] и других защитных систем организма. Необходимо особо отметить важную роль оксидативного стресса в этих процессах. Изменения, вызываемые радикалами кислорода, вносят существенный вклад в патогенез ХСН и в значительной степени определяют комплексный характер клинической картины данной патологии [10].

В образцах крови исследованных нами пациентов наблюдалось «спонтанное» увеличение радикалов кислорода, что отражает стимуляцию фагоцитов крови в результате их взаимодействия со стенкой кюветы и свидетельствует о наличии в периферической крови пациенток с ХСН преактивированных («праймированных») фагоцитов. «Спонтанная» генерация радикалов кислорода фагоцитами крови без добавления каких-либо стимуляторов говорит о наличии праймированных клеток [11]. Это также подтверждается выраженным ответом на РМА, что, по сути, отражает образование больших количеств супероксид-анионов и имитирует оксидативный стресс. Поступление в различные ткани праймированных фагоцитов и воздействие на такие клетки разнообразных стимуляторов вызывает потенцирование образования радикалов кислорода. Подобные реакции синергизма, которые сопровождаются генерацией больших количеств радикалов кислорода, неизбежно вызывают оксидативный стресс.

Доклинические и фармакологические исследования на людях показали, что экстракт артишока обладает разнообразной активностью – выраженными антиоксидантными свойствами [8, 12–14], предупреждает окисление липопротеинов низкой плотности [15], снижает уровни липидов и улучшает функцию эндотелия [16]. Кроме того, экстракт артишока уменьшает уровень холестерина в крови и тканях [17–19], что обусловлено торможением синтеза холестерина вследствие ингибирования гидроксиметилглутарил-КоА редуктазы и увели-

чения элиминации холестерина с желчью [18]. Установлено, что флавоноиды, выделенные из экстракта листьев артишока, увеличивают экспрессию eNOS и уровень оксида азота в эндотелиальных клетках [20].

В состав экстракта листьев артишока (лекарственный препарат Хофитол) входят такие известные агенты, как цинарин (cynarin) и хлорогеновая кислота (chlorogenic acid), флавоноиды – лютеолин (luteolin) и его производные, а также лактоны, включая цинаропикрин (cynaropicrin) [21].

В нашей работе было впервые показано, что экстракт артишока (препарат Хофитол) эффективно снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови и в изолированных нейтрофилах пациенток с сердечной недостаточностью II–III функционального класса по NYHA. Снижение образования супероксид-анионов, на фоне действия РМА, как в образцах цельной крови, так и суспензиях нейтрофилов, отражает способность Хофитола уменьшать окислительный стресс. Важно также подчеркнуть, что Хофитол подавляет как спонтанное образование радикалов кислорода, так и последующий ответ на добавление стимулятора РМА, т.е. блокировал развитие оксидативного стресса, индуцированного этим стимулятором.

Известно, что при оксидативном стрессе в результате локального взаимодействия супероксид-анионов с оксидом азота на эндотелии образуется пероксинитрит, который, наряду с радикалами кислорода, повреждает эндотелиальные клетки. В результате этой реакции биодоступность оксида азота при оксидативном стрессе падает. Можно предположить, что ингибиторные эффекты Хофитола на уровне супероксидов могут иметь важное значение не только для регуляции уровня $O_2^{\cdot-}$, но и NO, а также предупреждения гибели различных типов клеток и восстановления активности эндотелиальных клеток при системном воспалении, наблюдаемом в том числе при ХСН.

Таким образом, препарат Хофитол может снижать системное воспаление у пациентов с ХСН в результате уменьшения образования радикалов кислорода и подавления оксидативного стресса.

ВЫВОДЫ

1. В крови больных с ХСН выявлены преактивированные фагоциты, очевидно, участвующие в системном воспалении.
2. Препарат Хофитол эффективно подавляет оксидативный стресс – важный компонент системного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marchant D.J., Boyd J.H., Lin D.C., et al. Inflammation in Myocardial Diseases. *Circ Res.* 2012; 110: 126–44.
2. Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J., Grigsby Ch.L. Molecular Biology of the Natriuretic Peptide System. Implications for Physiology and Hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 419–26.
3. Kasal D.A.B., Schiffrin E.L. Angiotensin II, aldosterone, and anti-inflammatory lymphocytes: interplay and therapeutic opportunities. *Int J Hypertension.* 2012, 829786.
4. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflam.* 2014; 2014: 689360.
5. Indestad A., Damas J.K., Oie E., et al. Systemic Inflammation in heart failure – the whys and where fores. *Heart Fail Rev.* 2006; 11: 83–92.
6. Indestad A., Damas J.K., Oie E., et al. Role of inflammation in the progression of heart failure. *CurrCardiol Rep.* 2007; 9(3): 236–41.
7. Mellin V., Isabelle M., Oudot A., Vergely-Vandriessie et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1544–50.
8. Menghini L., Genovese S., Epifano F., Tirillini B., Ferrante C., Leporini L. Antiproliferative, protective and antioxidant effects of artichoke, dandelion, turmeric and rosemary extracts and their formulation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Apr-Jun; 23(2): 601–10.
9. Young-Sin Kim, Greenberg B. Update on Renin-Angiotensin-Aldosterone blockade in heart failure. *CurrTretment Options in Cardiovasc. Med.* December 2009; 11(6): 455–66.
10. Stoker R., Keaney J.F. Role of Oxidative Modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84: 1381–478.
11. Yamamoto M., Saeki K., Utsumi K. Isolation of human salivary polymorphonuclear leukocytes and their stimulation-coupled responses. *Arch Biochem Biophys.* 1991; 289: 76–82.
12. Gerhardt R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynarascolymus L.*) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *ToxicolApplPharmacol* 1997; 144(2): 279–86.
13. Llorach, R., Espin, J.C., Tomas-Barberan, F.A., and Ferreres, F. Artichoke (*Cynarascolymus L.*) byproducts as a potential source of health-promoting antioxidant phenolics. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(12): 3458–64. 12033811
14. Zapolska-Downar D., Zapolski-Downar A., Naruszewicz M., et al. Protective properties of artichoke (*Cynarascolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Sci.* 2002; 71(24): 2897–908.
15. Brown J.E. and Rice-Evans C.A. Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. *Free Radic Res.* 1998; 29(3): 247–55.

16. Lupattelli G., Marchesi S., Lombardini R., et al. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sci.* 2004; 76(7): 775–82.
17. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynarascolymus L.*) extracts. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 286(3): 1122–8.
18. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pre-treatment. *Phytother Res.* 2002; 16(4): 368–72.
19. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W. et al. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2008; 15 (9): 668–75.
20. Li H., Xia N., Brausch I., et al. Flavonoids from artichoke (*Cynarascolymus L.*) up-regulate endothelial-type nitric-oxide synthase gene expression in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310(3): 926–32.
21. Wang M., Simon J. E., Aviles I. F., et al. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynarascolymus L.*). *J Agric Food Chem.* 2003; 51(3): 601–8.
9. Young-Sin Kim, Greenberg B. Update on Renin-Angiotensin-Aldosterone blockade in heart failure. *CurrTretment Options in Cardiovasc. Med.* December 2009; 11(6): 455–66.
10. Stoker R., Keaney J.F. Role of Oxidative Modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84: 1381–478.
11. Yamamoto M., Saeki K., Utsumi K. Isolation of human salivary polymorphonuclear leukocytes and their stimulation-coupled responses. *Arch Biochem Biophys.* 1991; 289: 76–82.
12. Gerhardt R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynarascolymus L.*) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *ToxicolApplPharmacol* 1997; 144(2): 279–86.
13. Llorach R., Espin J.C., Tomas-Barberan F.A. and Ferreres F. Artichoke (*Cynarascolymus L.*) byproducts as a potential source of health-promoting antioxidant phenolics. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(12): 3458–64. 12033811
14. Zapolska-Downar D., Zapolski-Downar A., Naruszewicz M., et al. Protective properties of artichoke (*Cynarascolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Sci.* 2002; 71(24): 2897–908.
15. Brown J.E. and Rice-Evans C.A. Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. *Free Radic Res.* 1998; 29(3): 247–55.
16. Lupattelli G., Marchesi S., Lombardini R., et al. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sci.* 2004; 76(7): 775–82.
17. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynarascolymus L.*) extracts. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 286(3): 1122–8.
18. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pre-treatment. *Phytother Res.* 2002; 16(4): 368–72.
19. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W. et al. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2008; 15 (9): 668–75.
20. Li H., Xia N., Brausch I., et al. Flavonoids from artichoke (*Cynarascolymus L.*) up-regulate endothelial-type nitric-oxide synthase gene expression in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310(3): 926–32.
21. Wang M., Simon J.E., Aviles I.F., et al. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynarascolymus L.*). *J Agric Food Chem.* 2003; 51(3): 601–8.

References

1. Marchant D.J., Boyd J.H., Lin D.C., et al. Inflammation in Myocardial Diseases. *Circ Res.* 2012; 110: 126–44.
2. Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J., Grigsby Ch.L. Molecular Biology of the Natriuretic Peptide System. Implications for Physiology and Hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 419–26.
3. Kasal D.A.B., Schiffrin E.L. Angiotensin II, aldosterone, and anti-inflammatory lymphocytes: interplay and therapeutic opportunities. *Int J Hypertension.* 2012, 829786.
4. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflam.* 2014; 2014: 689360.
5. Indestad A., Damas J.K., Oie E., et al. Systemic Inflammation in heart failure – the whys and where fores. *Heart Fail Rev.* 2006; 11: 83–92.
6. Indestad A., Damas J.K., Oie E., et al. Role of inflammation in the progression of heart failure. *CurrCardiol Rep.* 2007; 9(3): 236–41.
7. Mellin V., Isabelle M., Oudot A., Vergely-Vandriessse et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1544–50.
8. Menghini L., Genovese S., Epifano F., Tirillini B., Ferrante C., Leporini L. Antiproliferative, protective and antioxidant

Статья поступила 10.02.2015. Принята к печати 15.06.2015.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

О.В. Пешева^{1,2}, М.Г. Полтавская¹, А.Л. Сыркин¹

¹ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава, г. Москва, Россия;

² ГБУЗ КДП №121, филиал №1, ДЗ г. Москва, Россия

Цель исследования – изучить возможности дифференциальной диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) у мужчин и женщин в условиях городской поликлиники г. Москвы. **Пациенты и методы.** В исследование включено 185 пациентов (69 мужчин и 116 женщин), имеющих «мягкие» критерии диагноза ХСН. В отсутствие объективных данных, подтверждающих наличие ХСН, проводили дополнительные исследования в амбулаторных условиях, а при сохранении неясного диагноза – в кардиологической клинике. **Результаты.** Диагноз ХСН подтвержден в 50,3% случаев: у 66,7% мужчин и 40,5% женщин. У остальных больных в качестве основной причины одышки и других симптомов выявлена в основном некардиальная патология. В подавляющем большинстве случаев диагноз установлен на амбулаторном этапе, и лишь у 9,2% пациентов потребовалось дополнительное обследование в специализированном кардиологическом учреждении. Длительность наблюдения (без определения мозгового натрийуретического пептида, МНУП) в среднем составляла $101,8 \pm 88$ дней. **Выводы.** У трети мужчин и почти 60% женщин с «мягкими» критериями диагноза ХСН, этот диагноз не подтверждается, а причинами одышки и других симптомов являются болезни легких, ожирение, проходящая ишемия миокарда, гипотиреоз, аритмии, анемия, гипервентиляционный синдром и пр. Включение определения МНУП в стандарты обследования позволит улучшить диагностику ХСН в условиях поликлиники, снизить ее стоимость и продолжительность.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диагностика ХСН, дифференциальный диагноз ХСН, ХСН у женщин, симптомы ХСН, дифференциальный диагноз при одышке, амбулаторное обследование.

Possibilities of differential diagnosis of chronic heart failure in men and women in urban polyclinics

O.V. Pesheva^{1,2}, M.G. Poltavskaya¹, A.L. Syrkin¹

¹ GBOU VPO First Moscow State Medical University called after I.M. Sechenov Medical University, Moscow, Russia;

² GBUZ KDP №121, branch №1, Moscow, Russia

The purpose of the study – to explore the possibilities of differential diagnosis of chronic heart failure (CHF) in men and women in the conditions of city polyclinic of Moscow. **Patients and methods.** The study included 185 patients (69 men and 116 women) with a «soft» criteria for the diagnosis of CHF. In the absence of objective data confirming the presence of heart failure was performed additional studies on an outpatient basis, while maintaining the obscure diagnosis – in cardiology clinic. **Results.** The diagnosis of CHF confirmed in 50.3% of cases: in 66.7% of men and 40.5% women. In the remaining patients as the main cause of shortness of breath and other symptoms detected mostly non-cardiac pathology. In most cases, the diagnosis is set to outpatient, and only in 9.2% of patients required further examination in a specialized cardiology institution. The duration of follow-up (without defining brain natriuretic peptide, BNP) averaged $101,8 \pm 88$ days. **Conclusions.** One-third of men and nearly 60% of women with «soft» criteria for the diagnosis of heart failure, the diagnosis is not confirmed, and causes shortness of breath and other symptoms are lung disease, obesity, transient myocardial ischemia, hypothyroidism, arrhythmia, anemia, hyperventilation syndrome and so on. Turning definition BNP in the standard survey will improve the diagnosis of CHF in a clinic, reduce its cost and duration.

Key words: chronic heart failure, chronic heart failure diagnosis, differential diagnosis of heart failure, heart failure in women, symptoms of heart failure, in the differential diagnosis of dyspnea, outpatient examination.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пешева Ольга Викторовна, врач-кардиолог, консультативно-диагностическая поликлиника № 121. Адрес: 117042, Москва, ул. Южнобутовская, 87

Полтавская Мария Георгиевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профилактической и неотложной кардиологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем современной кардиологии. По данным Фрамингемского исследования, пятилетняя выживаемость после появления симптомов ХСН составляет всего 25% у мужчин и 38% у женщин [1].

Пациенты со стабильной сердечной недостаточностью (СН) в большинстве случаев наблюдаются в амбулаторных условиях, что определяет ведущую роль первичного звена здравоохранения в своевременной диагностике и лечении данной патологии [2, 3]. В нашей стране распространенность подтвержденной ХСН среди пациентов поликлиник достигает 11,7%: 14% женщин и 8,9% мужчин [4]. Вместе с тем, проблемы амбулаторной диагностики и обоснованности лечения пациентов с неподтвержденной ХСН обсуждаются лишь в немногочисленных исследованиях [5]. Наиболее распространенные симптомы и жалобы (одышка, утомляемость, сердцебиение) неспецифичны для ХСН и встречаются при многих других состояниях: патологии легких, анемии, ожирении, гипо/гипертиреозе, и др. [6]. Еще в исследованиях 1990-х годов было показано, насколько неточен диагноз, основанный на симптомах, в первую очередь — у женщин, пожилых пациентов и больных с избыточным весом [7, 8]. Наибольшие трудности вызывает корректная диагностика ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ) левого желудочка (ЛЖ), требующая эхокардиографии (ЭхоКГ) с тканевой доплеровской визуализацией и исследования мозгового натрийуретического пептида (МНУП), что в условиях поликлиники г. Москвы в настоящее время не выполнимо [9].

Цель данного исследования — изучить возможности дифференциальной диагностики ХСН у мужчин и женщин, имеющих «мягкие» критерии диагноза ХСН (жалобы на одышку и утомляемость любой степени в сочетании с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе), в условиях городской поликлиники г. Москвы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения. В исследование включали пациентов мужского и женского пола старше 18 лет, обратившихся к кардиологу поликлиники с подозрением на ХСН. Основанием для этого считали наличие жалоб на одышку и/или утомляемость любой степени длительностью более 1 месяца в сочетании с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе (включая артериальную гипертензию).

Критерии исключения. Остро возникшая патология сердечно-сосудистой и дыхательной системы, инфекционные заболевания, тяжелая некардиальная патология (онкологические заболевания, цирроз печени и прочее).

Обследование. Диагноз ХСН считали подтвержденным на основании данных медицинской документации или результатов амбулаторного обследования при фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 45\%$, наличии диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ рестриктивного или псевдонормального типов, критериев диагноза ХСН-СФВ W.Paulus 2007 г. с учетом тканевой доплер-ЭхоКГ и МНУП, постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП), гемодинамически значимых пороков сердца, либо рентгенологически доказанного застоя по малому кругу кровообращения [2, 9, 10].

При отсутствии указанных изменений проводили дополнительные исследования для исключения значимой сопутствующей патологии: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при объеме форсированного выдоха за 1 секунду $\leq 70\%$; гипо/гипертиреоза; анемии с уровнем гемоглобина ≤ 90 г/л; ожирения с индексом массы тела ≥ 35 кг/м²; преходящей ишемии миокарда и нарушений ритма, имеющих взаимосвязь с одышкой; психогенных причин, включая гипервентиляционный синдром (ГВС) — при отсутствии других причин одышки, а также по заключению консилиума психиатров.

Лабораторные исследования. В условиях поликлиники и окружного диагностического клинического центра (ДКЦ), согласно стандартам специализированной медицинской помощи при СН, выполняли электрокардиограмму, общий и биохимический анализы крови, рентгенографию органов грудной клетки, ЭхоКГ [11]. Для исключения других причин дыхательного дискомфорта амбулаторно исследовались также функция внешнего дыхания, гормоны щитовидной железы, а также по показаниям — суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и нагрузочные тесты.

Пациенты, диагноз которых оставался неясен после дополнительного обследования, направлялись в специализированную кардиологическую клинику на базе Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Всем проводилась тканевая миокардиальная доплерэхокардиография, ряду пациентов — измерение уровня МНУП (Nt-proBNP), эргоспирометрия. Для диагностики альтернативных причин одышки также применяли однофотонную эмиссионную томографию миокарда с нагрузкой, стресс-ЭхоКГ (исключение транзиторной ишемии мио-

карда), исследование функции щитовидной железы, консультацию психиатра.

Статистическая обработка. Проведена при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2009 и SPSS v.20. Данные представлены в формате «среднее арифметическое ± стандартное отклонение» ($M \pm \delta$). Для оценки значимости различий использовали двусторонний точный критерий Фишера для качественных переменных. Связь признаков оценивали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 . Различия и корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из всех обратившихся к кардиологу за 12 месяцев 1247 пациентов старше 18 лет «мягкие» критерии ХСН (одышка в сочетании с сердечно-сосудистым анамнезом) имели 371 (29,8%) человек. Завершили исследование 185 пациентов (69 мужчин, 116 женщин), их характеристика представлена в *таблице 1*.

При первичном обращении данные, достаточные для верификации ХСН, имелись у 38,9% завершивших исследование пациентов, в том числе у 55,1% мужчин. У 13,5% пациентов, в равной степени как у мужчин, так и у женщин, имелись очевидные альтернативные причины жалоб (ХОБЛ, гипотиреоз, анемия, ожирение). 47,6% пациентов, в подавляющем большинстве – женщины (75% vs 25% мужчин), нуждались в дополнительном обследовании.

После дополнительного обследования диагноз ХСН подтвержден еще у 7 мужчин и 13 женщин. В большинстве случаев в качестве причины жалоб была выявлена альтернативная патология, а именно: преходящая ишемия миокарда, аритмии, ХОБЛ, гипотиреоз, ГВС, ожирение и анемия.

Для уточнения диагноза потребовалось в среднем $101,8 \pm 88$ дней, а число услуг лабораторно-инструментальной диагностики при этом составило $8,03 \pm 2,1$ на человека. Продолжительность обследования увеличивали такие факторы, как отсутствие возможности исследования МНУП для скрининга на ХСН, а также отдаленность окружного ДКЦ с необходимостью ездить в другое учреждение и совмещать это с рабочим графиком, ограниченное количество талонов на некоторые исследования. Эти же причины способствовали выбыванию из исследования более трети больных (36,1%), имевших при обращении к кардиологу «мягкие» критерии ХСН (отказ от дальнейшего обследования, неявка на повторные визиты).

В целом в 90,8% случаев диагноз был установлен на амбулаторном этапе и лишь у 9,2% больных (17 человек) потребовалось обследование в специализированной кардиологической клинике, в результате которого диагноз ХСН был подтвержден лишь у 1 пациента.

В конечном итоге диагноз ХСН верифицирован у 50,3% больных, а у 49,7% имелись иные основные

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Всего (%)*	Мужчины, n (%)*	Женщины, n (%)*	P**
Число пациентов	185	69 (37,3)	116 (62,7)	
Возраст, лет ($M \pm \delta$)	$62,7 \pm 11,7$	$59,2 \pm 11,6$	$64,7 \pm 11,5$	0,002
Артериальная гипертензия	148 (80,0)	47 (68,1)	101 (87,1)	0,002
Постинфарктный кардиосклероз	63 (34,0)	39 (56,5)	24 (20,7)	<0,0001
Стенокардия напряжения	65 (35,1)	26 (37,7)	39 (33,6)	н/д
Сахарный диабет	46 (24,9)	15 (21,7)	31 (26,7)	н/д
Тяжесть одышки (степень): I и II	136 (73,5)	57 (82,6)	79 (68,1)	0,04
III и IV	49 (26,5)	12 (17,4)	37 (31,9)	0,04
Утомляемость	181 (97,8)	68 (98,5)	113 (97,4)	н/д
Отеки нижних конечностей	78 (42,2)	17 (24,6)	61 (52,6)	<0,0001
Сердцебиение	150 (81,1)	47 (68,1)	103 (88,8)	0,001
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	107 (57,8)	35 (50,7)	72 (62,1)	н/д
Индекс массы миокарда ЛЖ >149 г/м ² (м), >122 г/м ² (ж)	90 (48)	34 (53)	56 (53)	н/д
ДД ЛЖ 1 типа	130 (70,3)	51 (73,9)	79 (68,1)	н/д

Примечание. *в сумме – более 100%, так как у одного больного могло быть несколько причин; **достоверность различий между пациентами мужского и женского пола, критерий χ^2 .

причины одышки, утомляемости и других жалоб (рис. 1). В большинстве случаев причиной хронической одышки являлась кардиальная патология (75,4% мужчин vs 54,3% женщин, $p = 0,005$). У мужчин ХСН значительно чаще была причиной жалоб, чем у женщин (66,7% vs 40,5%, $p = 0,001$), а у женщин более чем в половине случаев выявлялись альтернативные причины (59%,5 vs 33,3% у мужчин, $p = 0,001$).

У пациентов с ДД ЛЖ 1 типа в отсутствие систолической дисфункции ($n = 82$) ХСН была диагностирована в 41,5% случаев.

Всего диагноз ХСН подтвержден у 93 пациентов (средний возраст $64,8 \pm 10,6$, средний функциональный класс $2,1 \pm 0,7$), в том числе у 44,1% боль-

ных – ХСН с низкой ФВ ЛЖ, и у 55,9% – ХСН-СФВ. Характеристика мужчин и женщин с верифицированной ХСН представлена в таблице 2.

Среди этиологических факторов у женщин преобладала артериальная гипертензия (АГ), а у мужчин – ишемическая болезнь сердца (ИБС), в первую очередь – постинфарктный кардиосклероз (рис. 2).

Из объективных критериев ХСН, на основании которых верифицировали диагноз, преобладали признаки застойных явлений в малом круге кровообращения – у 60 (64,5%), а также систолическая дисфункция – у 41 пациента (44,1%). Реже встречались ФП (29,0%), гемодинамически значимые пороки сердца (20,4%) и ДД рестриктивного и

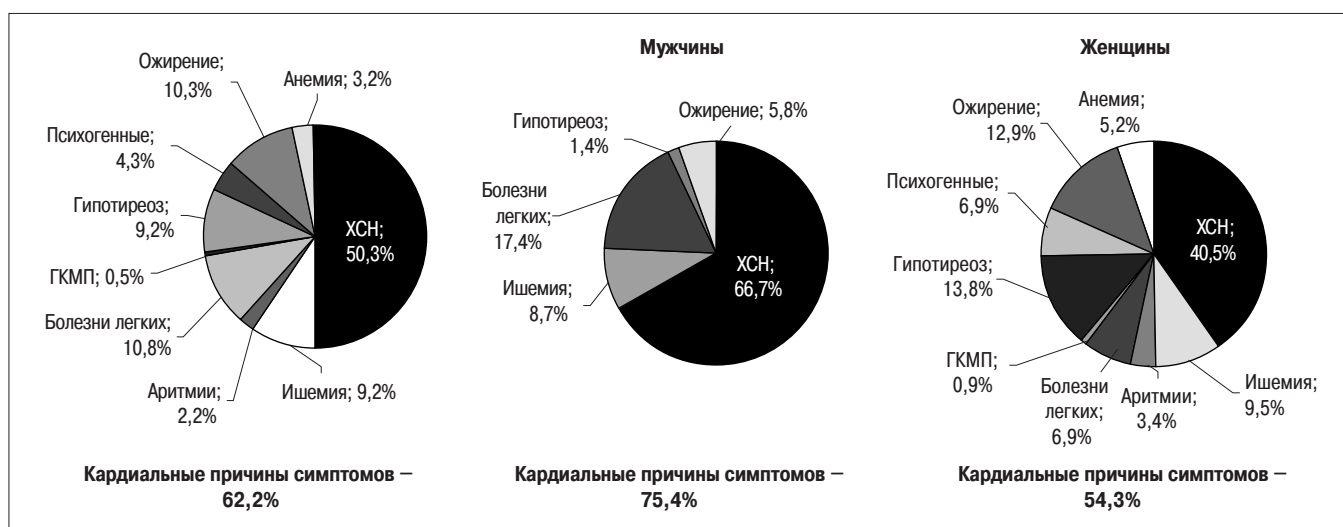


Рисунок 1. Этиология симптомов, характерных для ХСН, у обследованных пациентов

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика мужчин и женщин с ХСН

Показатель	Мужчины	Женщины	P*
Число пациентов, n (%)	46 (49,5)	47 (50,5)	
Возраст, лет (M ± δ)	59,6 ± 9,3	69,7 ± 8,6	<0,0001
Средняя длительность ХСН, мес. (M ± δ)	14,5 ± 13,7	25,4 ± 23,1	0,007
Сахарный диабет, n (%)	12 (26,1)	18 (38,3)	0,268
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м²), n (%)	35 (76,1)	45 (95,7)	0,007
Абдоминальное ожирение, n (%) с объемом талии >94 см (м), >80 (ж)	23 (50,0)	46 (97,9)	<0,0001
Функциональный класс средний (M ± δ)	1,9 ± 0,6	2,3 ± 0,8	0,005
САД макс., мм рт. ст. (M ± δ)	164,6 ± 33,4	180,0 ± 28,8	0,02
ДАД макс., мм рт. ст. (M ± δ)	93,5 ± 13,9	95,9 ± 12,1	0,36
ЧСС, уд/мин (M ± δ)	75,6 ± 11,9	75,5 ± 10,8	0,8

Примечание: *достоверность различий между пациентами мужского и женского пола; критерий χ^2 – для качественных параметров; критерий t – для сравнения средних значений; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

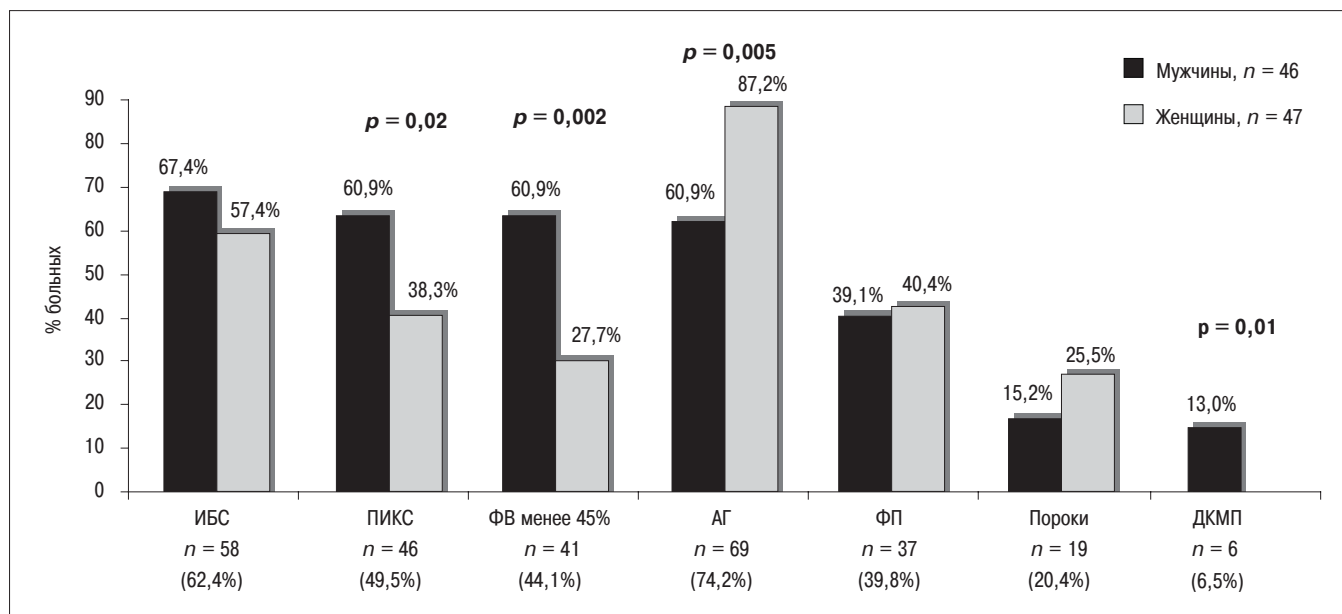


Рисунок 2. Этиология ХСН у мужчин и женщин

Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

псевдонормального типов (12,9%). У мужчин чаще встречалась ХСН с низкой ФВ ЛЖ (60,9% vs 27,7% женщин, $p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основная роль в выявлении ХСН принадлежит врачам амбулаторных учреждений, однако диагностика нередко сопряжена с определенными трудностями ввиду низкой специфичности и неточной интерпретации клинических симптомов [5, 12]. В частности, наиболее распространенной жалобой является одышка, которая, особенно в сочетании с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, позволяет предполагать наличие ХСН и используется в качестве так называемых «мягких» критериев в эпидемиологических исследованиях [13, 14]. Однако ряд авторов демонстрируют высокую распространенность несердечных причин одышки, в том числе у пациентов с кардиологическим анамнезом и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. Зачастую это не учитывается в амбулаторной практике и приводит к ошибочной тактике лечения пациентов с неподтвержденной СН [15, 16, 8].

По результатам нашего исследования, «мягкие» критерии ХСН имели 29,8% пациентов от всего годичного приема кардиолога поликлиники, а после обследования данный диагноз был подтвержден всего в половине случаев, значительно чаще – у мужчин. У остальных, преимущественно у женщин, диагноз ХСН не подтвержден, но выявлена другая значимая патология. У «неясных» при первом визите больных ХСН в дальнейшем вери-

фицирована лишь в 23,9% случаев, опять-таки чаще у мужчин. В целом основанием для одышки у амбулаторных больных с сердечно-сосудистым анамнезом в 62,2% случаев (75,4% мужчин и 54,3% женщин, $p = 0,005$) была кардиальная патология, но не только ХСН, а также преходящая ишемия миокарда, аритмии, кардиомиопатии.

Важным условием корректной постановки диагноза ХСН, особенно при сохраненной ФВ ЛЖ, является исключение возможной несердечной патологии. В нашей работе у 45,7% женщин и 24,6% мужчин ($p = 0,005$) с подозрением на ХСН были выявлены некардиальные причины хронической одышки и других жалоб: главным образом, ожирение, заболевания легких и щитовидной железы, что соответствует данным ряда других авторов [17, 18].

Следует отметить, что у женщин, наряду с большей выраженностью одышки ($p = 0,04$), чаще, чем у мужчин отмечались жалобы на сердцебиение (88,8% vs 68,1% соответственно, $p = 0,001$) и отеки нижних конечностей (52,6% vs 24,6% соответственно, $p < 0,0001$). Это согласуется с данными J.Remes (1991) и М.М.Wheeldon (1993) о том, что среди амбулаторных пациентов с АГ и ИБС женщины чаще предъявляют жалобы, характерные для ХСН [7, 8]. Однако именно таким больным зачастую необоснованно ставится диагноз ХСН в повседневной амбулаторной практике на основании симптомов. Так, в недавней отечественной работе, посвященной дифференциальной диагностике ХСН, было показано, что частота гипердиагностики ХСН сре-

ди пациентов, посещающих поликлиники, может достигать 8,9% у женщин и 3,4% у мужчин [4].

В нашем исследовании диагноз ХСН был верифицирован у 93 пациентов (46 мужчин и 47 женщин). Данная группа, как и в европейском регистре амбулаторных пациентов с ХСН (Cleland J.G.F. et al., 2003), характеризовалась относительно нетяжелым в среднем функциональным классом ХСН ($2,1 \pm 0,7$), но более молодым возрастом (средний возраст $64,8 \pm 10,6$ по сравнению с 67–70 лет в европейских исследованиях) [19]. Частота ХСН с низкой ФВ ЛЖ и основных этиологических факторов (за исключением АГ) также была схожа с данными EuroHeart Failure survey. Распространенность АГ была выше, чем в европейской программе (74,2% vs 53%), но сходна с показателями отечественных регистров ЭПОХА-О-ХСН (79,7%), что может быть связано со спецификой российских больных [20, 21].

По соотношению мужчин и женщин группа пациентов с подтвержденной ХСН в нашем исследовании также больше соответствовала европейским регистрам, что может свидетельствовать о достаточной точности установленного диагноза. Женщины составляли половину всех пациентов с выявленной ХСН, были старше мужчин и чаще имели ХСН-СФВ, избыточный вес, абдоминальное ожирение и повышенное артериальное давление [21].

Основными ограничениями исследования являлись: отсутствие доступности исследования МНУП и тканевой доплерЭхоКГ, а также отдаленность окружного диагностического центра. Тем не менее, на амбулаторном этапе причину дыхательного дискомфорта и других жалоб удалось выяснить у 90,8% обследованных пациентов. Лишь 9,2% потребовалось более углубленное обследование в специализированной клинике.

ВЫВОДЫ

1. У амбулаторных пациентов с хронической одышкой и сердечно-сосудистым анамнезом диагноз ХСН установлен в 50,3% случаев: у 66,7% мужчин и 40,5% женщин. У половины пациентов основной причиной одышки и других симптомов являлась альтернативная патология: ХОБЛ, гипотиреоз, преходящая ишемия миокарда, ожирение, анемия, аритмии, психогенные факторы и др.
2. У мужчин в большинстве случаев причиной одышки являлась кардиальная патология (75,4%), у женщин – несердечные причины одышки выявляли чаще, чем у мужчин (45,7 и 24,6% соответственно).

3. В подавляющем большинстве случаев диагноз установлен на амбулаторном этапе, и лишь у 9,2% пациентов потребовалось дополнительное обследование в специализированном кардиологическом учреждении.
4. Внедрение в амбулаторную практику исследования МНУП позволит уменьшить сроки и стоимость обследования при подозрении на ХСН, и вместе с тем повысить точность диагностики и эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B., Grossman W., Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107–15.
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1787–847.
3. O'Connell J.B., Bristow M.R. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J. Heart Lung Transplant* 1994;13:107–12.
4. Штерман О.А., Петрова М.М., Поликарпов Л.С., Вырва П.В. Проблема диагностики хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике. *Сердечная недостаточность.* 2013; 4: 224–31.
5. Fuat A., Hungin A.P., Murphy J.J. et al. Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. *BMJ* 2003; 326: 196.
6. Fonseca C., Morais H., Mota T. et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 793–4.
7. Remes J., Miettinen H., Reunanen A., Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J.* 1991; 12(3): 315–21.
8. Wheeldon M.M., MacDonald T.M., Flucker C.J. et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Quart J Med.* 1993; 86: 17–23.
9. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J. Advance Access published.* 2007: 2–12.
10. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013; 7: 379–472.

11. Приказ от 24 декабря 2012 г. N 1554н об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при сердечной недостаточности.
12. Harlan W.R., Oberman A., Grimm R. et al. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86(2): 133–8.
13. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность.* 2006; 1: 4–6.
14. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА. *Прогресс в кардиологии.* 2006; 2: 12–6.
15. Полтавская М.Г., Мкртумян Э.А., Куклина М.Д., Авдеев Ю.В., Сыркин А.Л. Одышка неясного происхождения у кардиологических больных: дифференциальный диагноз с применением нагрузочного теста с газовым анализом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 2: 15–21.
16. Куклина М.Д., Полтавская М.Г., Сыркин А.Л., Мкртумян Э.А., Долецкий А.А. Клиническое значение диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Клиническая фармакология и терапия.* 2008; 5: 40–4.
17. Caruana L., Petrie M.C., Davie A.P., McMurray J.J.. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from «diastolic heart failure» or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ.* 2000; 321: 215–8.
18. Pedersen F., Raymond L., Mehlsen J. et al. Prevalence of diastolic dysfunction as a possible cause of dyspnea in the elderly. *Am J of Med.* 2005; 181: 25–31.
19. Cleland J.G.F., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J.* 2003; 5: 442–63.
20. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертония у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. *Проблемы женского здоровья.* 2009; 1: 5–16.
21. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная недостаточность.* 2003; 4: 116–21.
22. Hood S., Taylor S., Rooves A., Crook A.M., Tlusty P., Kaddoura S., Hemingway H. Are there age and sex differences in the investigation and treatment of heart failure? A population-based study. *Br J Gen Pract.* 2000; 50: 559–63.
23. Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107–15.
24. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1787–847.
25. O'Connell J.B., Bristow M.R. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13: 107–12.
26. Shtegman O.A., Petrova M.M., Polikarpov L.S., Vyrva P.V. The issue of diagnosing chronic heart failure in real-life clinical practice. *Heart Failure.* 2013; 4: 224–31.
27. Fuat A., Hungin A.P., Murphy J.J. et al. Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. *BMJ.* 2003; 326: 196.
28. Fonseca C., Morais H., Mota T. et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 793–4.
29. Remes J., Miettinen H., Reunanen A., Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J.* 1991; 12(3): 315–21.
30. Wheeldon M.M., MacDonald T.M., Flucker C.J. et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Quart J Med.* 1993; 86: 17–23.
31. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J. Advance Access published 2007:* 2–12.
32. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National recommendations OSSN, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Heart Failure.* 2013; 7: 379–472.
33. Order from 24.12.12 N 1554n on the approval of the standard of primary health care in heart failure.
34. Harlan W.R., Oberman A., Grimm R. et al. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86(2): 133–8.
35. Fomin I.V., Belenkov YU.N., Mareev V.YU., Ageev F.T. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from the EPOCH OF CHF. *Heart Failure.* 2006; 1: 4–6.
36. Karpov Ju.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. Results of the clinical stage of a national program PREMIERE study. *Progress in Cardiology.* 2006; 2: 12–6.
37. Poltavskaya M.G., Mkrtyumyan E.A., Doletskiy A.A., Kuklina M.D., Avdeev Yu.V., Syrkin A.L. Dyspnea of unknown etiology in cardiac patients: differential diagnosis using cardiopul-

References

1. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B., Grossman W., Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in

- monary exercise test. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2009; 2: 15–21.
16. Kuklina M.D., Poltavskaya M.G., Syrkin A.L., Mkrtumyan E.A., Doletskiy A.A. The clinical significance of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Clinical Pharmacology and therapy*. 2008; 5: 40–4.
17. Caruana L., Petrie M.C., Davie A.P., McMurray J.J. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from «diastolic heart failure» or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ*. 2000; 321: 215–8.
18. Pedersen F., Raymond L., Mehlsen J. et al. Prevalence of diastolic dysfunction as a possible cause of dyspnea in the elderly. *Am J of Med*. 2005; 181: 25–31.
19. Cleland J.G.F., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J*. 2003; 5: 442–63.
20. Glezer M.G., Saygitov R.T. on behalf of participants of AFINA trial. Arterial hypertension in women. The results of epidemiological (out-patient clinic) study AFINA. *Problems of women health*. 2009; 1: 5–16.
21. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Danielyan M.O. The first results of a national epidemiological survey – An epidemiological survey of patients with CHF in real practice (on appealability). EPOCH – 0 – CHF. *Heart Failure*. 2003; 4: 116–21.
22. Hood S., Taylor S., Rieves A., Crook A.M., Tlusty P., Kaddoura S., Hemingway H. Are there age and sex differences in the investigation and treatment of heart failure? A population-based study. *Br J Gen Pract*. 2000; 50: 559–63.

Статья поступила 10.02.2015. Принята к печати 10.07.2015.

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ЖЕНЩИН

А.С. Шилова, Н.А. Новикова

¹ ГБУЗ №79 ДЗМ, Москва;

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова МЗ РФ

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе острый коронарный синдром (ОКС), остаются основной причиной инвалидизации и смертности среди женщин. Во всем мире сохраняются гендерные различия в подходах к лечению ОКС с подъемом сегмента ST. Цель исследования. Оценить исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у женщин в зависимости от тактики реперфузионной терапии в условиях реальной практики. Материалы и методы. Исследование основано на внутриведомственном регистре ОКС. В настоящее исследование вошли 259 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, госпитализированных по каналу СМП с 01 января 2012 г. по 01 января 2013 г. Проведен сравнительный анализ безопасности и эффективности применения ФИ-подхода (60 пациентов) и первичного ЧКВ (91 пациент) в зависимости от пола. Результаты. Достоверных различий в выборе вида реперфузионной терапии в зависимости от пола в настоящем исследовании зарегистрировано не было ($p = 0,9$). Однако реперфузионная терапия в целом достоверно реже проводилась среди женщин. Первичные конечные точки в группе первичного ЧКВ достигались чаще среди женщин: у 10 (35,7%) из 28 женщин и у 13 (20,6%) из 63 мужчин, $p = 0,05$. В группе ФИ-подхода первичных точек достигли 5 (23%) из 21 женщины и 11 (28%) из 39 мужчин, $p < 0,05$. Выводы. ФИ-подход эффективнее первичного ЧКВ среди женщин за счет более раннего начала реперфузии при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе в условиях реальной практики.

Ключевые слова: фармако-инвазивный подход, чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия, острый коронарный синдром, женщины.

Application pharmaco-invasive approach to the treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation in women

A.S. Shilova¹, N.A. Novikova²

¹ GBUZ №79 DZM

² Medical University MG MU Sechenov Health Ministry

Diseases of the cardiovascular system, including acute coronary syndrome (ACS), remain the main cause of disability and death among women. Around the world, gender disparities persist in the approach to treatment ACS with ST segment elevation. Purpose of the study. Rateout comes of acute coronary syndrome with ST segment elevation in women depending on the tactics of reperfusion therapy in actual practice. Materials and methods. The study is based on in-hospital register ACS. The present study included 259 patients with ACS with ST segment elevation, admitted via the SMP from January 01, 2012 on 1 January 2013. A comparative analysis is of the safety and efficacy of the FI approach (60 patients) and primary PCI (91 patients) depending on the sex. Results. No significant difference in the choice of the type of reperfusion therapy according to gender in this study have been recorded ($p = 0.9$). However, reperfusion therapy in general, significantly less frequent among women. Primary endpoint in the group of primary PCI often achieved among women in 10 (35.7%) out of 28 female and 13 (20.6%) out of 63 women, $p = 0.05$. The primary approach FI group reached 5 points (23%) of the 21 women and 11 (28%) of 39 men $p < 0,05$. Conclusions. PI approach effective primary PCI among women due to the earlier start of reperfusion during thrombolytic therapy (TLT) for the pre-hospital in actual practice.

Key words: pharmaco-invasive approach, percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy, acute coronary syndrome, women.

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе острый коронарный синдром (ОКС), остаются основной причиной инвалидизации и смертности среди женщин [1]. В течение последних 20 лет, одновременно с увеличением продолжительности жизни, отмечается увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее ос-

ложнений среди женского населения [2]. Рост заболеваемости ИБС среди женщин в первую очередь связан со снижением концентрации половых гормонов, в том числе эстрогена, после достижения менопаузы.

Несмотря на увеличение доли пациенток женского пола в структуре заболеваемости болезнями

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилова Александра Сергеевна, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии №5 ГБУЗ №79 ДЗМ. Адрес: 115446, Москва, Коломенский проезд, 4

Новикова Нина Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» МЗ РФ. Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1

сердечно-сосудистой системы, ИБС и ОКС у женщин реже, чем у мужчин диагностируется вовремя. По результатам многих исследований, женщинам также реже проводится какая-либо реваскуляризация миокарда.

Причины гендерных различий в лечении ОКС включают как социальные, так и медицинские факторы. Среди них: низкая информированность о симптомах ОКС среди пациентов женского пола, часто нетипичное течение заболевания, пожилой возраст, тяжелая сопутствующая патология [3].

Характерными жалобами при ОКС у женщин являются боль в спине и шее, диспепсия и диспноэ [17, 26–32]. Атипичное течение заболевания приводит к более позднему постановке диагноза и началу лечения. По данным американского регистра ОКС ACC-NCDR (the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry), ОКС у женщин достоверно чаще протекал с атипичной симптоматикой по сравнению с мужчинами (42,0% против 30,7%; $p < 0,01$) [4].

Многие исследования подчеркивают, что основной причиной гендерных различий в эффективности лечения ОКС является возраст. В когортном исследовании Kaul P., Armstrong P.W. et al., включение в которое проходило с 2000 по 2002 гг. (Когорта №1, $n = 753$) и с 2006 по 2008 гг. (когорта №2, $n = 885$), было продемонстрировано, что женщины в среднем были старше мужчин в обеих когортах, а также чаще страдали тяжелой сопутствующей патологией, что негативно сказалось на результатах их лечения [5].

Женщины с ОКСспST чаще страдают такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, цереброваскулярные болезни и болезни периферических артерий [4].

Ряд исследований (INTERHEARTACC, NCDR) показал, что женский пол ассоциирован с более частым развитием осложнений – геморрагических и связанных с проведением медицинских манипуляций [4, 6]. В исследовании GRACE относительный риск развития геморрагических осложнений у женщин по сравнению с мужчинами составил 1,71 (95% CI 1,35–2,17) [7]. По данным исследования GUSTO-1, женский пол является независимым предиктором развития геморрагических осложнений после ТЛТ [8].

Реперфузионная терапия является ключом к снижению смертности и уменьшению частоты тяжелых осложнений ОКСспST. В текущей версии рекомендаций АНА/ACC подчеркнута, что разли-

чий в подходах к тактике лечения ОКСспST среди мужчин и женщин быть не должно [9].

Тем не менее, женщины реже госпитализируются в стационары с возможностью проведения ЧКВ [11]. По данным регистра ОКС в Польше, включавшего 23 035 пациентов с ОКСспST, первичное ЧКВ в течение 12 ч после появления симптомов проводилось достоверно реже среди женщин по сравнению с мужчинами (35,8% против 44,0%; $p < 0,001$). По данным исследования, достоверные различия были продемонстрированы не только в увеличении времени от появления симптомов до ЧКВ: 255 мин [175–375] против 241 мин [165–360], $p = 0,012$, но также и в увеличении времени «дверь-баллон»: 45 мин [30–70 мин] против 44 мин [30–68]; $p = 0,032$ [10]. Полученные данные подтверждают, что задержка во времени до реперфузии связана не только с поздним обращением пациента, но и с трудностями диагностики и лечения ОКСспST у женщин на госпитальном этапе.

На сегодняшний день существует два основных метода реперфузионной терапии при ОКСспST: медикаментозный (тромболитическая терапия) и механический (чрескожное вмешательство на коронарных артериях). В результате многочисленных РКИ было доказано преимущество первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) перед медикаментозной терапией, в случае если оно может быть выполнено опытным оператором в течение 90–120 минут после ПМК. В случае, если ожидаемое время «ПМК – баллон» составляет более 120 минут, существует возможность комбинации двух методов реперфузионной терапии с проведением ТЛТ на догоспитальном этапе и дальнейшим проведением ЧКВ через 3–24 ч в случае эффективности ТЛТ, и незамедлительно в случае отсутствия признаков реперфузии. Описанная тактика лечения получила название фармако-инвазивный (ФИ) подход. Эффективность ФИ-подхода была подтверждена в таких крупных международных исследованиях, как TRANSFER-AMI, NORDISTEMI, STREAM [12–14].

Исследование TRANSFER-AMI, включавшее 1059 пациентов с ОКСспST, продемонстрировало преимущество ФИ-подхода по сравнению со стандартной тактикой ведения пациентов после ТЛТ [12]. После завершения исследования был проведен анализ подгрупп пациентов женского и мужского пола, с целью оценки эффективности и безопасности применения ФИ-подхода среди женщин [15].

В результате проведенного анализа было показано, что применение ФИ-подхода по сравнению со стандартной терапией ассоциировано со сниже-

нием частоты достижения первичных конечных точек среди мужчин (17,5% против 9,4% соответственно, $p < 0,001$), но не среди женщин (16,2% против 17,1%, $P = 0,86$). Частота достижения первичных конечных точек достоверно не различалась среди мужчин и женщин (13,4% против 16,7%, $P = 0,22$) в группе ФИ-подхода. Преимущество ФИ-подхода в основном исследовании было достигнуто за счет снижения частоты развития рецидива инфаркта миокарда и постинфарктной стенокардии у мужчин в ФИ группе [15].

Женщины в исследовании имели более высокий риск по шкале GRACE, чем мужчины. Вероятнее всего, отсутствие преимуществ от применения ФИ-подхода среди женщин связано с исходно более высоким риском. При исследовании posthoc по подгруппам, пациенты были разделены на группы низкого и высокого риска по шкале GRACE.

В результате была выявлена прочная закономерность между степенью риска и эффективностью терапии: в группе низкого риска преимущества ФИ подхода были очевидны, тогда как среди пациентов высокого риска первичные и вторичные конечные точки не различались, как мужчин, так и у женщин.

Полученные данные расходятся с результатами группового анализа исследования FINESSE, показавшего преимущество подготовленного ЧКВ по сравнению с первичным ЧКВ в группе пациентов высокого риска [16]. Различия в полученных результатах, вероятнее всего, связаны с тем, что в исследовании FINESSE всем пациентам было проведено ЧКВ, тогда как в исследовании TRANSFER-AMI всем пациентам была проведена ТЛТ, что привело к повышению риска геморрагических осложнений среди женщин. Более того, в исследовании FINESSE была использована шкала оценки рисков TIMI, а в исследовании TRANSFER-AMI — шкала GRACE, в которой возраст пациентов имеет большую прогностическую значимость.

Вопрос эффективности и безопасности применения ФИ подхода среди женщин требует дальнейшего изучения. Насколько нам известно, сравнения эффективности и безопасности ФИ-подхода и первичного ЧКВ в зависимости от пола не проводилось.

Цель исследования

Целью нашего исследования было сравнение эффективности и безопасности применения ФИ подхода и первичного ЧКВ при ОКСспST в условиях реальной отечественной практики. После окончания исследования мы провели анализ подгрупп в зависимости от пола.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Основой исследования является внутрибольничный регистр пациентов с ОКС, включенных последовательно при госпитализации по каналу СМП.

Дизайн исследования. По своему дизайну исследование является проспективным и наблюдательным. За период с 01 января 2012 г. по 01 января 2013 г. в регистр было включено 405 пациентов с ОКС. В настоящее исследование вошло 259 пациентов с ОКСспST. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от метода реперфузионной терапии: 1. группа первичного ЧКВ — 91 пациент (35,14%); 2. группа ФИ-подхода — 60 пациентов (23,17%); 3. группа ТЛТ — 22 пациента (8,49%); 4. группа без реперфузии — 86 пациентов (33,2%). Включение больных в регистр проводилось в отделении реанимации и анестезиологии №5 (ОАР№5) на базе городской клинической больницы №7 (ГБУЗ №7ДЗМ) в городе Москве.

Критерии включения. Критериями включения в регистр считалось время от начала симптомов до госпитализации не более 24 ч в сочетании с классическими ЭКГ-признаками ОКСспST.

Критерии невключения. К критериям исключения относились следующие состояния: ОКС, ассоциированный с проведением АКШ или ЧКВ, беременность, известная хроническая почечная недостаточность, психиатрическая патология (деменция, алкогольная и наркотическая зависимость).

Методы. В соответствии с целями и задачами исследования проведен сравнительный анализ пациентов из группы первичного ЧКВ и группы фармако-инвазивного подхода методами статистической обработки данных. Базовые характеристики групп первичного ЧКВ и ФИ-подхода достоверно не различались ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным нашего исследования, применение ФИ-подхода в лечении пациентов с ОКСспST сопоставимо по эффективности и влиянию на ближайший прогноз по сравнению с применением первичного ЧКВ. Частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть, рецидив инфаркта миокарда, ишемический инфаркт головного мозга, возобновление стенокардии в течение 30 дней после коронарного события и кардиогенный шок) и комбинированной вторичной конечной точки (смерть, рецидив инфаркта миокарда, ишемический инфаркт головного мозга и кровотечение) не

различалась в двух группах, $p = 0,59$ и $p = 0,15$ соответственно.

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от пола и возраста были выявлены гендерные и возрастные различия в частоте и качестве проведения реперфузионной терапии при ОКСспСТ. Реперфузионная терапия достоверно реже проводилась у пациентов старше 65 лет. Из 173 пациентов, которым была проведена какая-либо реперфузионная терапия, доля пациентов старше 65 лет составила 50 (28,9%) человек, тогда как в группе, где реперфузионная терапия не проводилась, доля пациентов старше 65 лет составила 65 пациентов из 86 (75,6%), $p = 0,01$.

Достоверных различий в выборе вида реперфузионной терапии в зависимости от пола в настоящем исследовании зарегистрировано не было ($p = 0,9$). Однако реперфузионная терапия в целом достоверно реже проводилась среди женщин. В группе первичного ЧКВ соотношение женщин к мужчинам составило 28 (30,77%) против 63 (69,23%), в группе ФИ-подхода 21 (35%) против 39 (65%), $p < 0,01$. Интересно отметить, что в группе, где была проведена только ТЛТ, доля пациенток женского пола составила 59%, в группе без реперфузионной терапии – 48,84%. Средний возраст среди женщин в группе первичного ЧКВ составил 62,7 года, среди мужчин – 55,7 лет. В группе ФИ подхода средний возраст среди женщин составил 60,4 года, среди мужчин – 56 лет. В группе пациентов, не получивших реперфузионной терапии, средний возраст у женщин составил 77,5 лет, среди мужчин – 66,7 лет.

В обеих группах женщины чаще страдали сахарным диабетом II типа по сравнению с мужчинами: 11 (39%) из 28 против 4 (6,3%) из 63 в группе первичного ЧКВ и 6 (28%) из 21 против 8 (20,5%) из 39 в группе ФИ-подхода.

Кровотечения по результатам основного исследования достоверно чаще развивались в группе ФИ подхода: 21,6% пациентов в группе ФИ подхода против 5,5% в группе первичного ЧКВ, $p = 0,02$. При разделении на подгруппы в зависимости от пола, достоверных различий по частоте кровотечений выявлено не было. В группе ФИ-подхода геморрагические осложнения развивались у 5 (19%) из 21 женщин и 9 (23%) из 39 мужчин. Кровотечения в группе первичного ЧКВ среди женщин развивались у 2 (7%) из 28 женщин и у 3 (4,8%) из 63 мужчин.

Первичные конечные точки в группе первичного ЧКВ достигались чаще среди женщин: у 10 (35,7%) из 28 женщин и у 13 (20,6%) из 63 мужчин,

$p = 0,05$. В группе ФИ-подхода первичных точек достигли 5 (23%) из 21 женщин и 11 (28%) из 39 мужчин, $p = 0,05$. Вторичные точки в группе первичного ЧКВ достигнуты у 3 (10,7%) из 28 женщин и у 11 (17,5%) из 63 мужчин, $p = 0,06$. В группе ФИ подхода вторичных точек достигли 5 (23,8%) женщин и 10 (25,6%) мужчин, $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Женщины в обеих группах были старше, чем мужчины и чаще страдали такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, а следовательно, исходный риск среди женщин был выше. Достоверных различий между частотой развития геморрагических осложнений в зависимости от пола в настоящем исследовании продемонстрировано не было.

Применение ФИ-подхода в настоящем исследовании показало преимущество перед применением первичного ЧКВ среди женщин. Женщины из группы первичного ЧКВ достигали первичных конечных точек чаще, чем женщины из группы ФИ-подхода: 35,7% против 23% соответственно, $p = 0,012$, что связано, вероятнее всего, с меньшим временем до реперфузии в группе ФИ-подхода по сравнению с группой первичного ЧКВ. По данным нашего регистра, медиана времени «боль-игла» на догоспитальном этапе в группе ФИ-подхода составила 119 [78; 161] мин, тогда как медиана времени от начала симптомов до раздувания баллона при первичном ЧКВ составила 227 мин [163; 325,25] (4,6 часа), $p = 0,01$.

При анализе вторичных конечных точек преимущества ФИ-подхода перед первичным ЧКВ среди женщин продемонстрировано не было. Женщины из группы ФИ-подхода достигали вторичных конечных точек чаще, чем в группе первичного ЧКВ: 23,8% против 10,7% соответственно, $p = 0,01$. Подобное различие, вероятнее всего, связано с большей частотой геморрагических осложнений в группе ФИ-подхода.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ФИ-подход эффективнее первичного ЧКВ среди женщин за счет более раннего начала реперфузионной терапии при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе в условиях реальной практики. Однако, учитывая повышенный риск развития геморрагических осложнений после ТЛТ среди женщин, применение ФИ-подхода должно сопровождаться неукоснительным соблюдением рекомендаций по назначению антитромботической терапии. Также представляется особенно важным проведение оценки риска геморрагичес-

ких осложнений в каждой конкретной ситуации перед применением ФИ-подхода в лечении ОКСспST у женщин.

Гендерные особенности применения различных тактик реперфузионной терапии требуют дальнейшего изучения. Полученные на сегодняшний день данные противоречивы. К основным особенностям ОКСспST среди женщин можно отнести более пожилой возраст, более частое наличие тяжелой сопутствующей патологии и повышенный риск геморрагических осложнений. В этой связи необходимо подчеркнуть, что при оказании помощи женщинам с ОКСспST соблюдение рекомендованных интервалов до начала реперфузионной терапии становится особенно важным. Женщинам в нашем исследовании в целом реперфузионная терапия проводилась достоверно реже, чем мужчинам, что связано как с поздними сроками обращения за медицинской помощью, так и с устоявшимся заблуждением о небезопасности проведения реперфузионной терапии у женщин пожилого возраста среди врачей. Необходимо еще раз подчеркнуть, что, в соответствии с международными рекомендациями, ни пол, ни возраст пациентов не должен влиять на решение о проведении реперфузионной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27: 994–1005.
2. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J. et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006; 113: e85–151
3. Lansky A.J., Hochman J.S., Ward P.A. et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2005; 111: 940–53.
4. Akhter N., Milford-Beland S., Roe M.T. et al. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J.* 2009; 157: 141–8.
5. Armstrong P.W., Sookram S. et al. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. 2011 Jan; 161(1): 91–7.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937–52.

7. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P., Klein W., Lopez-Sendon J., Montalescot G., White K., Goldberg R.J. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003; 24: 1815–23.
8. Incidence and Predictors of Bleeding After Contemporary Thrombolytic Therapy for Myocardial Infarction *Circulation.* 1997; 95: 2508–16.
9. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC.* 2013; 61: 485–510.
10. Sadowski M., Gasior M., Gierlotka M., Janion M., Polonski L. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. *EuroIntervention.* 2011; 6: 1068–72.
11. Fang J., Alderman M.H. Gender differences of revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 1722–6.
12. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B., et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2705–18.
13. Bøhmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M., et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 102–10.
14. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P., et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J.* 2010; 160(1):30. e1–35.e1.
15. Vineet Bhan, MD; Warren J. Cantor, MD et al. Efficacy of Early Invasive Management Post-fibrinolysis in Men versus Women With ST-elevation Myocardial Infarction *Am Heart J.* 2012; 164(3): 343–50.
16. Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A. et al. 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Oct; 2(10): 909–16.

References

1. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27: 994–1005.
2. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J. et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006; 113: e85–151.
3. Lansky A.J., Hochman J.S., Ward P.A. et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in

- women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2005; 111: 940–53.
4. Akhter N., Milford-Beland S., Roe M.T. et al. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J*. 2009; 157: 141–8.
 5. Armstrong P.W., Sookram S. et al. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. 2011 Jan; 161 (1): 91–7.
 6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–52.
 7. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P., Klein W., Lopez-Sendon J., Montalescot G., White K., Goldberg R.J. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003; 24: 1815–23.
 8. Incidence and Predictors of Bleeding After Contemporary Thrombolytic Therapy for Myocardial Infarction *Circulation*. 1997; 95: 2508–16.
 9. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2013; 61: 485–510
 10. Sadowski M., Gasior M., Gierlotka M., Janion M., Polonski L. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. *EuroIntervention*. 2011; 6: 1068–72.
 11. Fang J., Alderman M.H. Gender differences of revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1722–6.
 12. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B., et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 60: 2705–18.
 13. Bøhmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M., et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDIS-TEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 102–10.
 14. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P., et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010; 160(1): 30.e1–35.e1.
 15. Vineet Bhan, MD; Warren J. Cantor, MD et al. Efficacy of Early Invasive Management Post-fibrinolysis in Men versus Women With ST-elevation Myocardial Infarction *Am Heart J*. 2012; 164(3): 343–50.
 16. Ellis SG1, Tendera M, de Belder MA et al. 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Oct; 2(10): 909–16.

Статья поступила 17.03.2015. Принята к печати 10.06.2015.

ЙОДОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН САНКТ-ПЕТЕРБУРГА. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГРУППЕ РИСКА

Д.Е. Соболева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Э.А. Тер-Оганесянц, В.С. Беспалова, Е.С. Шилова
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Беременные женщины должны иметь нормальное йодобеспечение. Считается, что частота новорожденных, имеющих уровень тиреотропного гормона (ТТГ) более 5 мЕД/л, ниже 3% отражает нормальное йодобеспечение населения. Цель исследования. Оценить йодобеспечение беременных женщин Санкт-Петербурга и сопоставить его с процентом новорожденных, имеющих уровень тиреотропного гормона (ТТГ) выше 5 мЕД/л. Материалы и методы. Были обследованы 103 беременные женщины, проживающие в Санкт-Петербурге более 3 лет. Все обследованные заполнили опросник по питанию, произведена пальпация ЩЖ, однократно забрана порция дневной мочи (до 12.00), с последующим определением концентрации йода в моче и расчетом медианы йодурии (ЙУ). Ретроспективно определен процент новорожденных, родившихся в Санкт-Петербурге в 2013–2014 гг., имеющих уровень ТТГ более 5 мЕД/л. Результаты. Медиана ЙУ составила 117,0 мкг/л (75,00–170,90). Йодурию более 150 мкг/л имели 31,1% участниц, менее 150 мкг/л – 68,9%. Только 51,5% женщин использовали йодированную соль (ЙС), 42,0% – препараты калия йодида. Распространенность повышенного уровня ТТГ у новорожденных Санкт-Петербурга за 2013–2014 гг. составила 6,9%. Заключение. Большинство обследованных беременных женщин находятся в состоянии ИД. Возможно, проводимая в Санкт-Петербурге индивидуальная и популяционная профилактика развития йододефицитных заболеваний среди беременных женщин недостаточно эффективна. Процент новорожденных, имеющих уровень ТТГ более 5 мЕД/л за 2013 и 2014 гг., не соответствует норме и отражает йодобеспечение беременных женщин.

Ключевые слова: беременные женщины, йод, йододефицит, профилактика.

Iodine status of pregnant women living in Saint-Petersburg. The effectiveness of iodine prevention in risk group

D.E. Soboleva, S.V. Dora, A.R. Volkova, E.A. Ter-Oganesyants, V.S. Bespalova, E.S. Shivova
First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg

Pregnant women should have a normal iodine status. It is believed that a frequency of neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations above 5 mIU/L below 3% reflects iodine sufficiency of population. The purpose of the study. To assess of iodine status of pregnant women living in Saint-Petersburg and to compare it with the percentage of newborns with the level of TSH above 5 mIU / L. Materials and methods. We surveyed 103 pregnant women living in Saint-Petersburg more than 3 years. All the participants filled out a questionnaire on diet, the thyroid palpation was performed, once daily urine was taken in order to determine urinary iodine concentration (UIC) and to calculate of median UIC. In retrospect was determined the percentage of newborns with TSH concentrations above 5 mIU / L born in St. Petersburg in 2013–2014. Results. The median UIC was 117,0 mg/l (75,00–170,90). UIC above 150 mg/l had 31,1% of participants, less 150 mg/l – 68,9%. Only 51,5% of women used iodized salt (IS), 42,0% used of iodine-containing multivitamins. The prevalence of elevated TSH levels in newborns of St. Petersburg for 2013–2014 was 6,9%. Conclusion. Most of the examined pregnant women have ID. Probably use IS and iodine-containing multivitamins as the methods of the prevention of IDD is not effective enough. The frequency of neonatal TSH concentrations above 5 mIU/Lis reflects of iodine status of pregnant women.

Key words: pregnant women, iodine, iodine deficiency, prevention.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболева Дарья Евгеньевна, аспирант кафедры терапии факультетской, врач-эндокринолог ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Дора Светлана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской, врач-эндокринолог ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, старший научный сотрудник Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

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

Тер-Оганесянц Эльвира Александровна, врач-интерн клиники терапии факультетской ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

Беспалова Валерия Сергеевна, студентка ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Введение

Йод необходим для функционирования гормонов щитовидной железы (ЩЖ) [1–3]. В течение беременности потребность в йоде увеличивается, так как повышается синтез материнского тироксина для поддержания эутиреозаматери и обеспечения плода тиреоидными гормонами (ТГ) в I триместре до начала работы ЩЖ плода, увеличивается передача йода плоду, особенно на поздних сроках гестации, повышается почечный клиренс йода [2, 4, 5]. Йододефицит (ЙД) любой выраженности может привести к различной степени зоба у беременной, стать причиной нарушения развития плода [1–4, 6]. С увеличением тяжести недостатка йода в питании возрастает риск таких негативных последствий йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) как выкидыши, мертворождения, различные виды кретинизма, неонатальный гипотиреоз [1–4, 6, 7]. В связи с чем, беременные женщины относятся к основной группе риска развития ЙДЗ [4, 6, 8]. Известно, что Российская Федерация (РФ) является территорией легкого ЙД, а продукты питания не могут восполнить необходимую потребность в йоде [4, 9]. Поэтому беременные России должны следовать методам не только массовой/популяционной, но и групповой/индивидуальной профилактики развития ЙДЗ, а именно: употреблять йодированную соль (ЙС) и принимать препараты калия йодида в течение всего срока гестации и лактации в последующем [2, 6, 4, 8]. Регулярная оценка йодной обеспеченности беременных женщин рекомендована ведущими международными организациями по борьбе с ЙДЗ [4, 6, 8].

Известно, что тиреоидная функция новорожденного отражает работу ЩЖ плода – если недостаток йода в течение беременности влияет на функционирование ЩЖ плода, это должно привести к повышению уровня тиреотропного гормона (ТТГ) новорожденного, взятого на 4–5 день жизни [10]. В связи с чем, принято считать, что в йододефицитном регионе процент новорожденных, имеющих уровень ТТГ выше нормы (более 5 мЕД/л), увеличивается. Именно поэтому данный показатель является одним из эпидемиологических критериев дефицита йода населения [3, 4, 6, 8]. Однако существует ряд исследований [10–13], указывающих, что не смотря на то, что беременные имеют легкий йододефицит (по уровню медианы

йодурии), процент новорожденных, имеющих уровень ТТГ выше нормы на 4–5-й день после рождения, при этом соответствует норме. Это указывает на отсутствие йододефицита у жителей данной местности. Таким образом, этот показатель не соответствует йодному обеспечению беременных, в связи с чем некоторые исследователи считают, что указанный эпидемиологический критерий йододефицита требует дополнительного обсуждения в районах с легкой степенью дефицита йода.

Целью настоящего исследования явилось оценить йодобеспечение беременных и потребление ими йода, а также сопоставить процент новорожденных, родившихся в Санкт-Петербурге за период 2013–2014 гг., имеющих уровень ТТГ более 5 мЕД/л, и йодную обеспеченность беременных Санкт-Петербурга.

МЕТОДЫ

Место проведения исследования. Исследование было проведено на кафедре терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова). Исследование проводилось в течение февраля-апреля и октября-декабря 2014 г.

Пациенты. Оценку йодобеспечения населения проводили методом случайной выборки среди беременных женщин на разных сроках гестации, находившихся в дородовом отделении клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, а так же приходивших на амбулаторный прием к эндокринологу. Исследование было одобрено Этическим Комитетом ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, все участницы прослушали информацию по проблеме и профилактике ЙДЗ и на добровольной основе подписали информированное согласие.

Критерии включения. Подписанное информированное согласие, постоянное проживание в Санкт-Петербурге не менее 3 лет.

Критерии не включения. Любое острое заболевание, обострение любого хронического заболе-

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилова Екатерина Сергеевна, студентка ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

вания, введение рентгено-контрастного вещества менее 1 года назад, использование растворов йода в течение 5–7 дней до исследования.

Методы исследования. Оценка йодурии выполнена церий-арсенитным методом (реакция Sandell-Kolthoff) в лаборатории клинической биохимии Эндокринологического научного центра Министерства Здравоохранения РФ (Москва).

Ретроспективный анализ процента новорожденных, родившихся в Санкт-Петербурге в 2013–2014 гг. и имеющих уровень ТТГ более 5 мЕД/л, произведен на базе СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)».

Концентрацию йода определяли в разовой порции дневной мочи (до 12.00). Степень тяжести ЙД оценивалась по уровню медианы йодурии, предложенной ВОЗ для беременных женщин: ниже 150 мкг/л – недостаток йода, 150–249 мкг/л – адекватное потребление йода, более 250 мкг/л – избыточное потребление йода [1–4, 6–8, 14].

Степень зоба основывалась на классификации ВОЗ от 2001 г. (оценка ЩЖ производилась методом пальпации) [3, 4, 6, 7, 8]. Считается, что зобная эндемия является одним из эпидемиологических критериев ЙДЗ: частота зоба 5–19,9% отражает ЙД легкой степени, 20–29,9% – ЙД умеренной степени, 30% и более – ЙД выраженной степени тяжести [2–4, 7, 8].

Для оценки приверженности беременных женщин методам профилактики ЙДЗ все участницы исследования заполняли краткий опросник, важными вопросами в котором были: прием препаратов калия йодида и употребление ЙС.

Методом сплошной выборки был проведен ретроспективный анализ скрининга на врожденный гипотиреоз в Санкт-Петербурге в 134614 пробах за 2013–2014 гг. (65610 проб в 2013 г., 69004 проб в 2014 г.). Распространенность концентрации ТТГ новорожденных более 5 мЕД/л ниже 3% рассматривается как показатель нормального йодного обеспечения [16]. Распространенность этого показателя в регионе легкого ЙД может достигать 3–19,9%, а частота 20–39,9% и более 40% отражает умеренный и выраженный ЙД [12, 13, 15].

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

Статистическая обработка данных. 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 нормаль-

ном 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, критерия Манна-Уитни, критерия Краскера-Уоллиса, поправки Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего были обследованы 103 беременные (средний возраст: $29,02 \pm 0,62$ лет). В I триместре находились 11 участниц, во II триместре – 15, в III триместре – 75. Не указали срок беременности 2 участницы. Медиана йодурии беременных женщин составила 117,00 мкг/л (75,00–170,90), что соответствует недостатку йода. Как показано на рисунке №1, йодурию более 150 мкг/л имели 31,1% беременных, из них только 19,4% женщин имели нормальное йодобеспечение (йодурия 150–249 мкг/л), а 11,7% – избыточное потребление йода. В состоянии ЙД (йодурия менее 150 мкг/л) находились 68,9% участниц. Если основываться на классификацию ЙД по ВОЗ для школьников и остальных возрастных групп [1–4, 6–8, 16], то в состоянии легкого ЙД находились 32,0% женщин (йодурия 99–50 мкг/л), умеренного ЙД – 6,8% (йодурия 49–20 мкг/л), выраженного ЙД – 1,0% (йодурия менее 20 мкг/л) (рисунком 1).

В РФ использование ЙС осуществляется с 1999г, однако только на добровольной основе [4, 9]. Множество исследований доказывает эффективность именно всеобщего йодирования соли, а добровольная модель считается главной причиной отсутствия положительных результатов в борьбе с ЙДЗ, в том числе и в нашей стране [1, 3–5, 9, 14, 16–18]. Как известно, методы популяционной профилактики ЙДЗ считаются успешными, если 90–95% обследованной группы населения следуют методам массовой профилактики ЙДЗ [3, 4, 6, 8]. Так как суточная потребность в йоде беременной составляет 250 мкг/сут [1–6], употребление только ЙС в йододефицитном регионе не может восполнить нормальное йодобеспечение, в связи с чем, практически все беременные РФ должны принимать препараты калия йодида [2, 4]. Приверженность методам профилактики ЙДЗ представлена в таблице №1: использовали ЙС дома только 53 женщины (51,5%), принимали препараты калия йодида только 44 участницы (42,7%). При сравнении медианы йодурии обследованных, использующих и не использующих ЙС дома, статистически значимых

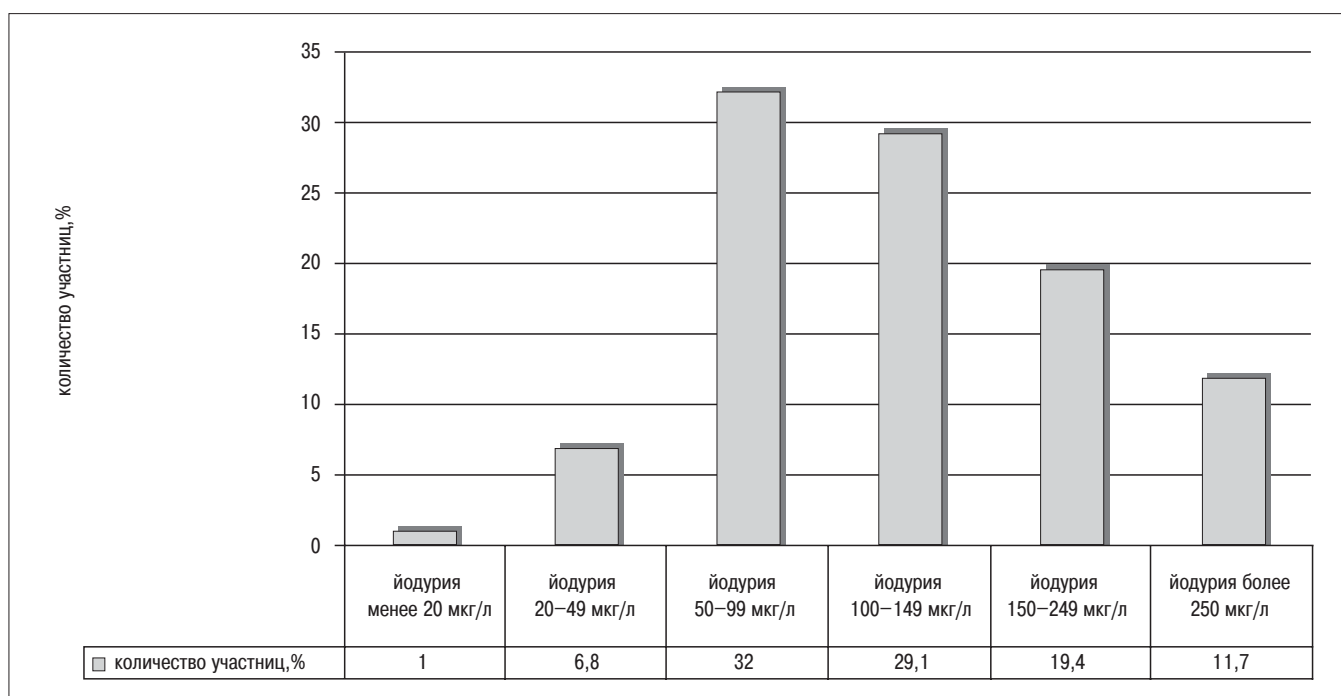


Рисунок 1. Йодный статус беременных женщин

различий не получено ($p > 0,903$). Медиана йодурии участниц, принимающих препараты калия йодида, оказалась достоверно выше медианы йодурии беременных, не принимающих препараты ($p=0,001$), однако ниже целевого уровня – 146,45 мкг/л (108,50–202,02) (табл. 1). Большая часть женщин – 20 участниц (19,4%) – принимала пре-

параты йода в дозе 150 мкг/сут, их медиана йодурии достоверно выше группы женщин, не принимающих препараты ($p=0,010$), однако ниже рекомендованной нормы – 147,60 мкг/л (103,68–236,48) (табл. 2).

Медиану йодурии, укладывающуюся в рамки нормальных значений, имели женщины, упот-

Таблица 1
Приверженность беременных женщин методам массовой/популяционной и индивидуальной/групповой профилактики йододефицитных заболеваний

Употребление/прием	Ответ	n (%)	Медиана йодурии (25;75 процентиля), мкг/л	p (достоверность различий)
Йодированная соль	Да	53 (51,5)	116,10(75,95–182,60)	0,903
	Нет	43 (41,7)	130,40(65,20–159,40)	
	Не знаю	7 (6,8)	–	
Препараты калия йодида	Да	44 (42,7)	146,45 (108,50–202,02)	0,001
	Нет	59 (57,3)	93,90 (62,10–147,10)	

Таблица 2

Прием препаратов калия йодида (в том числе поливитаминов с йодом) беременными женщинами по дозам, без учета употребления йодированной соли.

Показатель	Не принимают (группа 1)	100 мкг/сут (группа 2)	150 мкг/сут (группа 3)	200 мкг/сут (группа 4)	250 мкг/сут (группа 5)	Более 250 мкг/сут (группа 6)	Не указана доза (группа 7)
Медианайодурии (25;75 процентиля), мкг/л	93,90 (62,10–147,10)	–	147,60* (103,68–236,48)	184,90 (119,20–217,05)			
n (%)	59 (57,3)	2 (1,9)	20 (19,4)	13 (12,6)	1 (1)	2 (1,9)	6 (5,8)

Примечание: достоверность различий с показателями группы 1: * – $p < 0,05$.

ребляющие и ЙС и препараты калия йодида – *таблица 3*.

Женщины репродуктивного возраста, проживающие на территории ЙД, при планировании беременности могут начать прием препаратов йода за 6 месяцев, а беременные должны принимать препараты калия йодида в течение всей беременности [4]. Из 75 беременных, находящихся в III триместре, только 36 принимали препараты калия йодида с I или II триместра до момента исследования. И как показано в *таблице 4*, их медиана йодурии оказалась практически в 2 раза выше медианы йодурии женщин, не принимавших препараты йода в течение всей гестации ($p=0,000$ и $p=0,006$). Причем медиана йодурии женщин, начавших прием препаратов йода с I триместра, соответствует целевому уровню – 190,50 мкг/л (130,40–258,30). В связи с чем, крайне важно максимально раннее начало приема препаратов йода с наступлением беременности.

Регион считается эндемичным по ЙД, если распространенность зоба выявляется у 5% и более обследованных (наиболее рекомендованной группой в данном случае являются школьники 6–12 лет) [2–4, 7, 8]. В исследовании зоб I степени пальпаторно был обнаружен у 13,6% женщин. Однако у лиц старше 30 лет распространенность зоба не является надежным показателем текущего потребления йода, а метод пальпации, как известно, имеет достаточно высокую погрешность [6, 8].

Принято считать, что население находится в состоянии йодного дефицита, если процент новорожденных, имеющих уровень ТТГ более 5 мЕД/л, выше 3% [6, 8, 10, 12, 13, 15]. В Санкт-Петербурге этот показатель на протяжении 2013–2014 гг. был стабилен: как в 2013 г., так и в 2014 г. составил 6,9% (соответственно и за 2013–2014 гг. – тоже 6,9%).

Существует ряд исследований, в которых медиана йодурии беременных соответствовала ЙД, а процент новорожденных, имевших уровень ТТГ более 5 мЕД/л, был менее 3% [11, 12]. В связи с чем, высказывалось предположение, что низкий процент новорожденных, имеющих ТТГ более 5 мЕД/л, не может исключать легкий дефицит йода в течение беременности [12], и данный критерий может быть не таким чувствительным, как считалось ранее [11]. Наше исследование показало, что распространенность концентрации ТТГ новорожденных более 5 мЕД/л (6,9%), отражала состояние потребления йода у беременных (медиана йодурии – 117,00 мкг/л (75,00–170,90)).

ВЫВОДЫ

1. В Санкт-Петербурге выявлен ододефицит у большинства обследованных беременных.
2. Проводимая в Санкт-Петербурге индивидуальная и популяционная профилактика развития йододефицитных заболеваний среди беременных недостаточно эффективна, так как йодиро-

Таблица 3

Прием препаратов калия йодида (в том числе поливитаминов с йодом) и/или йодированной соли (ЙС) беременными женщинами без учета доз препаратов

Показатель	Нет приема ни ЙС, ни препаратов йода (группа 1)	Употребление только ЙС (группа 2)	Прием только препаратов йода, (группа 3)	Прием и ЙС и препаратов йода (группа 4)
Медиана йодурии (25;75 процентиля), мкг/л	117,00 (61,80–158,90)	89,75 (61,65–116,60)	130,40 (91,90–247,40)	173,00* (113,70–201,55)
n (%)	27 (26,2)	30 (29,1)	15 (14,6)	23 (24,3)

Примечание: достоверность различий с показателями группы 2: * – $p < 0,05$

Таблица 4

Анализ йодобеспечения беременных женщин в III триместре в зависимости от начала приема препаратов калия йодида (в том числе поливитаминов с йодом), без учета доз

Показатель	Не принимали препараты йода до момента исследования (группа 1)	Принимали препараты йода с I триместра до момента исследования (группа 2)	Принимали препараты йода со II триместра до момента исследования (группа 3)
Медиана йодурии (25;75 процентиля), мкг/л	76,90 (61,05–95,10)	190,50** (130,40–258,30)	132,70* (111,35–160,95)
n (%)	23 (44,6)	19 (29,2)	17 (26,2)

Примечание: достоверность различий с показателями группы 1: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

ванную соль употребляли 51,5%, а препараты калия йодида — 42,7% беременных женщин.

3. Женщины, получавшие препараты калия йодида в течение всей беременности, имели нормальное значение медианы йодурии, в отличие от женщин, начавших прием препаратов калия йодида со II триместра беременности.
4. Процент новорожденных, имеющих уровень тиреотропного гормона более 5 мЕД/л за 2013 и 2014 гг., соответствовал дефициту йода и отражал йодное обеспечение беременных женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zimmermann M.B. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition'. Iodine deficiency in industrialised countries. Proceedings of the Nutrition Society. 2010; 69: 133–43.
2. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. Endocrine Reviews. 2009; 30: 376–408.
3. WHO, UNICEF, ICCIDD. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva, World Health Organization, 2007; 8–39.
4. 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.
5. Katz P.M., Leung A. M., Braverman L. E. et al. Iodine nutrition during pregnancy in Toronto, Canada. Endocrine Practice. 2014; 1–10.
6. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2007; 1–94.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина, 2007; 661–75 с.
8. 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.
9. Герасимов Г.А. Как достичь цели устранения йододефицитных заболеваний в России: проблемы и решения. (Обзор). М.: 2008; 8–23.
10. McElduff A., McElduff P., Gunton J.E. et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations in northern Sydney: further indications of mild iodine deficiency? The Medical Journal of Australia. 2002; 176 (1): 317–20.
11. Vand S., Coucke W., Vanderpas J. et al. Neonatal Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations in Belgium: A Useful Indicator for Detecting Mild Iodine Deficiency? PLOS ONE. 2012; 7 (10): 1–6.
12. Zimmermann M.B., Aeberli I., Torresani T. et al. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005; 82: 388–92.
13. Delange F. Neonatal thyroid screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency. Acta Paediatr Suppl. 1999; 88: 21–4.
14. 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.
15. WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva: WHO, 1994: 1–55.
16. Andersson M., Karumbunathan V., Zimmermann M.B. Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. The Journal of Nutrition Nutritional Epidemiology. 2012; 142: 744–50.
17. Joseph G., Hollowell N.W. 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). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998; 83 (10): 3401–8.
18. 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

1. Zimmermann M.B. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition'. Iodine deficiency in industrialised countries. Proceedings of the Nutrition Society. 2010; 69: 133–43.
2. Zimmermann M. B. Iodine deficiency. Endocrine Reviews. 2009; 30: 376–408.
3. WHO, UNICEF, ICCIDD. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva, World Health Organization, 2007; 8–39.
4. 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. М., 2006; 1–52.
5. Katz P.M., Leung A. M., Braverman L. E. et al. Iodine nutrition during pregnancy in Toronto, Canada. Endocrine Practice. 2014; 1–10.
6. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their Elimination: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2007; 1–94.
7. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and Clinical thyroidology. М.: Медицина, 2007; 661–3 p.

8. 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.
9. Gerasimov G.A. How to achieve the goal of eliminating iodine deficiency disorders in Russia: Problems and Solutions. (Review). M.: 2008; 8–23.
10. McElduff A., McElduff P., Gunton J.E. et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations in northern Sydney: further indications of mild iodine deficiency? The Medical Journal of Australia. 2002; 176 (1): 317–20.
11. Vand S., Coucke W., Vanderpas J. et al. Neonatal Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations in Belgium: A Useful Indicator for Detecting Mild Iodine Deficiency? PLOS ONE. 2012; 7 (10): 1–6.
12. Zimmermann M.B., Aeberli I., Torresani T. et al. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005; 82: 388–92.
13. Delange F. Neonatal thyroid screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency. Acta Paediatr Suppl. 1999; 88: 21–4.
14. Gerasimov G.A., Akopyan T.E., Basalisyan 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): 51–5.
15. WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva: WHO, 1994.
16. Andersson M., Karumbunathan V., Zimmermann M.B. Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. The Journal of Nutrition Nutritional Epidemiology. 2012; 142: 744–50.
17. Joseph G., Hollowell N.W. 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). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998; 83 (10): 3401–8.
18. Sejniashvili 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 10.03.2015. Принята к печати 10.06.2015.

УРОВЕНЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

В.В. Ветров¹, М.А. Вьюгов², Д.О. Иванов¹

¹ Федеральное бюджетное государственное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр», Санкт-Петербург

² МБУЗ АРО «Родильный дом», г. Таганрог Ростовской области

Цель. Изучить влияние комплексной эфферентной терапии (ЭТ) и медикаментозной терапии (МТ), в том числе с трансплантацией кожного лоскута беременной от отца ребенка, на уровень сенсibilизации организма беременных при резус-иммунизации. **Пациенты и методы.** 33 беременных (основная группа) с 22–24-й неделей беременности получали ЭТ в виде сеансов мембранного плазмафереза в сочетании с лазерным облучением крови один раз в неделю, на курс в среднем 6,4 процедур. 77 беременных (контроль) получали повторные, по триместрам, 12–15 дневные курсы МТ в виде витаминов, эссенциале, актовегина и др. 28 беременным из группы контроля применяли трансплантацию кожного лоскута от отца ребенка. **Результаты.** По сравнению с контрольной группой, у женщин основной группы в анамнезе были выше среднее число беременностей, частоты искусственных и самопроизвольных абортотв и перинатальных потерь, а при настоящей беременности резус-антитела определяли раньше и в большем количестве. На фоне лечения динамика титров антител была различной: в основной группе они снизились (у 6 женщин потребовались еще 2–3 сеанса ЭТ), а в контроле прогрессивно увеличивались с потребностью в досрочном родоразрешении у 33 из 77 (42,9%) женщин. В целом, начиная с 22–24 недель и до срока родов высокий титр антител (1:32 и выше) в основной группе был в 43 анализах из 165 (26,1 ± 3,4%), в контрольной группе – в 185 анализах из 347 (53,3 ± 2,7%; $p < 0,001$). **Заключение.** В отличие от курсов МТ, в том числе в комплексе с трансплантациями беременным кожного лоскута от отца ребенка, более безопасная ЭТ обладает десенсибилизирующими свойствами за счет, видимо, предотвращения иммунного и внутрисосудистого гемолиза эритроцитов плода при одновременной профилактике развития осложнений второй половины беременности (преэклампсия, синдром ЗВУР плода, гепатоз).

Ключевые слова: плазмаферез, беременность, резус-иммунизация, плод, медикаментозная, эфферентная терапия.

The level of sensibilisation at pregnant with rhesus-immunisation de the use of different therapeutic technologies

V.V. Vetrov¹, M.A. Vyugov², D.O. Ivanov¹

¹ «Federal North-West Medical Research Centre», Saint-Petersburg

² MBUZ ARO «Maternity hospital», Taganrog, Rostov region

The purpose of study. Examine the influence of complex efferent therapy (ET) and medication therapy (MT), including with transplantation of the skin flap to pregnant from the father of child, on the level of sensitization of the organism of pregnant in RH-immunization. **Materials and methods.** 33 pregnant (main group) with 22–24 weeks of gestation received ET in the form sessions of membrane plasmapheresis in combination with laser irradiation of blood once a week, on average 6.4 procedures. 77 pregnant women (control group) received repeated, on trimesters, 12–15 days courses MT in the form of vitamins, essentiale, aktovegin, etc. 41 women from the control group was used and transplantation of the skin flap from the child's father. **Results.** Groups of patients on data of anamnesis differed only that in the main group had a greater mean number of pregnancies, the frequency of artificial and spontaneous abortions and perinatal losses, and in pregnancy was determined earlier and in a greater number RH antibodies. In the treatment the dynamics of antibody titers was different: in the main group they decreased (in 6 women took still 2–3 sessions ET), and in the control group progressively increased with the need in early delivery in 33 out 77 (42,9%). Starting from 22–24 weeks and to birth in the main group out 165 analyses antibody titer 1:32 and higher was in 43 cases (26,1 ± 3,4%), in the control group-in 185 analysis out 347 (53,3 ± 2,7%; $p < 0.001$). **Conclusion.** Unlike courses MT, including in complex with the transplantations to pregnant skin flap from the child's father, safer ET has desensibilisation properties due to, apparently, stop immune and intravascular hemolysis erythrocytes of fetus, prophylaxting at the same time the development of complications in the second half of pregnancy (preeclampsia, a syndrome IUGR fetus, steatosis).

Key words: plasmapheresis, pregnancy, rhesus-immunization, fetus, medication, efferent therapy.

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ветров Владимир Васильевич, д.м.н., с.н.с. НИЛ физиологии и патологии беременности и родов института перинатологии и педиатрии ФГБУ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б.

Вьюгов Михаил Алексеевич, врач анестезиолог-реаниматолог Родильного дома. Адрес: 347904, Россия, Ростовская область, Таганрог, ул. Ленина, 153

Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., профессор, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б.

Наличие резус-антител в плазме крови беременной подтверждает изосенсибилизацию ее организма к антигену резус и является фактором риска для развития ГБПН, но это необязательно, поскольку у женщин с резус-сенсibilизацией в 5-9% случаев рождаются здоровые дети с резус-отрицательной принадлежностью крови [1, 2].

Уровни титра резус-антител в плазме крови условно делят на низкий (1:2-1:16), высокий (1:32-1:64) и очень высокий титр – 1:128 и более, при этом тяжелая форма ГБПН и гибель новорожденных чаще наблюдаются при величине титра от 1:32 до 1:2048-4096 [3]. Однако, в литературе есть указания на то, что даже при низком титре резус-антител возможно рождение детей с тяжелой формой ГБ [4].

Прогноз для плода ухудшается при раннем появлении антител у беременной, при этом титр резус-антител в течение беременности может быть постоянным, или меняться в вариантах «возрастающий», «снижающийся», «скачущий». При меняющихся в динамике титрах антител в плазме крови беременных в 83% случаях рождаются младенцы с тяжелой ГБН [5].

Пожалуй, ни при одной патологии беременных не применялось такого многообразия лечебных схем, как при резус-иммунизации: от комплексных схем «десенсибилизирующей» медикаментозной терапии (МТ), повторных трансплантаций кожного лоскута беременным от отца ребенка, введения иммуноглобулина до методов эфферентной терапии (ЭТ; плазмаферез, гемосорбция, энтеросорбция, фотомодификация крови ультрафиолетовыми, или лазерными лучами) [6–8]. В национальном руководстве по акушерству все указанные средства исключаются кроме наблюдения за беременной при активной инвазивной диагностике ГБП (амниоцентез, кордоцентез), при выявлении которой плоду проводятся переливания донорских эритроцитов (ПДЭ). Вследствие этих манипуляций увеличивается степень резус-сенсibilизация (число резус-антител в плазме крови), число осложнений для плода (брадикардия и пр.) достигает 30%, выживаемость детей составляет 89%, нередко тяжелые осложнения и для самой матери [9,10].

Цель исследования: изучить влияние комплексной ЭТ и МТ, в том числе с трансплантацией кожного лоскута беременной от отца ребенка, на уровень сенсibilизации организма беременных при резус-иммунизации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования. Исследование проводили в 1997–2014 гг. на базе

городского родильного дома г. Таганрога Ростовской области.

Участники исследования. Наблюдали 110 беременных с резус-сенсibilизацией с исходным титром резус-антител от 1:4 до 1:256.

Критерии включения: несовместимость крови матери и отца ребенка по резус-фактору; отягощенный акушерский анамнез по резус-иммунизации (средне-тяжелая форма ГБН, применение ЗПК после рождения, невынашивание беременности, гибель плода от гемолитической болезни); наличие в плазме у беременных резус-антител подклассов IgG1 и IgG3.

Критерии не включения: наличие иммунного конфликта у матери и плода по системе АВО; УЗИ-признаки тяжелой ГБП, выявляемые с ранних сроков беременности; наличие общих противопоказаний для проведения процедур мембранного плазмафереза (МПА): гипопропротеинемия (общий белок крови менее 55 г/л, анемия с уровнем гемоглобина в крови менее 90 г/л), тяжелые экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, врожденные пороки развития плода, несовместимые с жизнью [11, 12]; наличие противопоказаний для лазерного облучения крови (ЛОК); несанированный гнойно-септический очаг, неостановленное кровотечение; фотодерматозы; порфирия; агранулоцитоз; терминальные стадии лейкозов; назначение абактала [13].

Беременные с резус-сенсibilизацией были распределены в две группы, в которых использовали разные технологии профилактики ГБПН. В основную группу были включены 33 женщины, которым, проводили курсы комплексной ЭТ в виде МПА в сочетании с ЛОК, по показаниям и симптоматическую медикаментозную терапию (МТ; гипотензивные и пр. средства).

Процедуры ЭТ беременным проводили в специально оборудованном кабинете с применением аппаратуры отечественного производства, преимущественно в амбулаторных условиях. Специальной подготовки к сеансам ЭТ беременные не получали.

МПА проводили одноигольным аппаратным мембранным способом (апп. «Гемма», плазмочиститель «ПФМ-800»; ЗАО «Плазмочиститель», г. Санкт-Петербург, апп. «Гемофеникс», плазмочиститель «Роса»; ЗАО «Trekpor technology», г. Москва), при котором в экстракорпоральном контуре (ЭК) всего 60 мл крови, а доза крови, постоянно забираемой в систему и возвращаемой в вену, составляет за 1 цикл 9,0 мл. Операции МПА беременным всегда проводили в среднеобъемном режиме (20–30% от расчетного объема циркули-

рующей плазмы – ОЦП) – за один сеанс удаляли до 600–700 мл плазмы, потерю которой возмещали внутривенной инфузией 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и препаратами гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) в дозе 300–400 мл. Стабилизацию крови больных осуществляли раствором цитрата натрия и 5000–7500 ЕД гепарина.

Лечение беременных с помощью ЭТ начинали с 22–24 недель беременности, проводили курс в виде 5 сеансов среднеобъемного МПА с интервалом в неделю. У шести беременных из-за повышения на фоне лечения титра резус-антител выше 1:32, через 2 недели после окончания основного курса, выполняли повторный курс, включавший 2–3 сеанса МПА, проводимые один раз в неделю. Всего было выполнено 212 процедур МПА, в среднем по 6,4 процедур на человека, а общий объем удаленной плазмы за курс ПА в среднем на одну беременную составлял 129,3% от расчетного ОЦП.

Одновременно с сеансами МПА женщинам с резус-сенсibilизацией проводили лазерное облучение крови (ЛОК) аппаратом «Рубин» (Санкт-Петербург) с целью иммунокоррекции, увеличения кислородонасыщения, усиления компенсаторно-приспособительных процессов в тканях плаценты [14]. При этом магистраль с протекающей кровью пациентки помещалась в камеру с источником света и кровь подвергалась фотомодификации лазерным лучом при длине волны света 680 нм в течение 15 мин.

Остальные 77 беременных составили контрольную группу, им в условиях дневного стационара проводили повторные, по триместрам, 12–15 дневные курсы стандартной МТ, согласно методических рекомендаций [15]. Терапия включала 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, внутривенное струйное введение 40% раствора 20 мл глюкозы с 5% раствором 5 мл аскорбиновой кислоты и 100 мг кокарбоксылазы (в течение 7 дней), эссенциале по 2 драже три раза в день. По показаниям назначались симптоматические средства в виде актовегина 5 мл в 200 мл 5% глюкозы или 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки через день, в количестве 5–7 введений, коллоидные растворы (ГЭК), фраксипарин, курантил, энтеросорбент энтеросгель. У 41 из 77 женщин контрольной группы помимо курсов МТ применяли трансплантацию кожного лоскута от отца ребенка. Эту процедуру выполняли при титре резус-антител 1:4 и выше в 12–14 недель и (или) в 20–22 недели, и (или) в 29–30 недель в

центральной городской больнице г. Ростова-на-Дону [16]. В среднем на одну беременную было по 1,6 трансплантаций. При этом кожный лоскут, взятый от мужа, размером 0,5×7 см, пересаживался в подкожную клетчатку брюшной стенки беременной. Так как у женщин, получавших курсы МТ изолированно и в сочетании с трансплантацией кожного лоскута, данные анамнеза, течения беременности, родов, исходов для плодов практически не отличались между собой, отдельные подгруппы в контрольной группе женщин не выделяли.

Помимо стандартного акушерского обследования (клинико-лабораторные данные – АД, ЭКГ, анализы крови, мочи и пр.), с ранних сроков беременности у женщин проводили постоянный мониторинг титра резус-антител с определением их подклассов (IgG1 и IgG3) с помощью гелевых тест-систем (ID-карты «DAT IgG1/IgG3», титрование IgG с использованием ID-карт «DAT IgG–Dilution») [17].

Для контроля за состоянием плода в динамике использовались методы неинвазивной диагностики – УЗИ, кардиотокографии (КТГ), доплерометрии (ДПИ).

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 менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст беременных в основной и в контрольной группах был практически одинаковым и составил соответственно $32,2 \pm 1,4$ и $32,3 \pm 1,2$ лет ($p > 0,05$).

Первобеременных женщин не было ни в одном из наблюдений. Анализ репродуктивного анамнеза показал, что среднее число беременностей вместе с настоящей беременностью в основной и в контрольной группах у женщин было соответственно $4,1 \pm 0,5$ и $3,5 \pm 0,4$ ($p > 0,05$). Следует отметить, что профилактическое введение анти-D-глобулина при окончании предыдущих беременностей полу-

чали лишь 7 из 110 (6,4%) наблюдавшихся, что свидетельствует о недооценке врачами-акушерами необходимости профилактики резус-иммунизации.

В обеих группах обследованных преобладали повторнородящие женщины, которых в основной группе было $63,6 \pm 8,4\%$, а в контроле — $80,5 \pm 4,6\%$ ($p > 0,05$) наблюдений. В это же время, в основной группе женщин чаще, чем в контрольной группе, в анамнезе были искусственные и самопроизвольные аборт, соответственно у 12 из 33 ($36,4 \pm 8,4\%$) женщин и у 16 из 77 женщин ($20,8 \pm 4,6\%$; $p > 0,05$).

Предыдущие роды путем операции кесарево сечение (КС) в основной группе были у $28,6 \pm 9,9\%$ женщин, а в контрольной — у $22,1 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$), при этом оперативное родоразрешение чаще проводили по акушерским показаниям (преэклампсия, тазовое предлежание плода и пр.), не связанным с резус-иммунизацией. Гибель детей при предыдущих родах была в 11 из 110 (10,0%) наблюдений: в 8 случаях от ГБН, в двух — от несовместимых с жизнью врожденных пороков развития (ВПР) плода, в одном — от родовой травмы. В основной группе потери детей при предыдущих родах были в $23,8 \pm 9,3\%$ наблюдений, а в контроле — в $7,8 \pm 3,1\%$ ($p > 0,05$), то есть, в три раза реже.

Соматические болезни (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и пр.), гинекологическая патология в анамнезе отмечались в обеих группах женщин одинаково часто и в целом среди 110 обследованных отмечались соответственно у 67 (60,9%) и у 65 (59,1%) пациенток.

Таким образом, анализ анамнеза показал, что в обеих группах женщин показатели по возрасту, паритету, частоте соматических и гинекологических заболеваний практически не отличались. Отмечено недостоверное увеличение в основной группе, по сравнению с контролем, числа беременностей, частоты искусственных и самопроизвольных абортов и перинатальных потерь, в том числе и по причине тяжелой ГБН.

Ранее мы, анализируя материал из разных регионов РФ, отметили связь резус-иммунизации у беременных с многими заболеваниями и осложнениями в виде инфекций, угрозы прерывания беременности, преэклампсии (ПЭ), холестатического гепатоза (ХГ), синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода, частота которых зависела от проводимой терапии [16,19]. В настоящем исследовании это подтвердилось: инфекционные заболевания (ОРВИ, пиелонефрит, вагинит), железодефицитная анемия и угроза прерывания отмечались одинаково часто ($p > 0,05$) в обеих группах (в целом среди 110 обследованных были отмечены соответственно в 45 (40,9%), в 33 (30,0%) и в 42 (54,5%) наблюдениях), а осложнения второй половины беременности (ПЭ, ХГ и синдром ЗВУР плода) отмечали в основном у пациенток из группы контроля (таблица 1).

Следует отметить, что появление клинической картины ХГ (расчесы на коже, бессонница, слабость, ухудшение печеночных анализов) все беременные из группы контроля связывали с приемом лекарственных средств при МТ. Имелись особенности и в клинической картине ПЭ. В основной группе у двух беременных отмечали легкое течение этого осложнения в виде патологической прибавки массы тела. В контрольной группе у 14 из 27 беременных с ПЭ, помимо отеков, были проявления синдрома ЗВУР плода, протеинурия (до 1–3 г/л) и/или артериальная гипертензия. То есть, осложнение протекало более часто ($p < 0,001$), более тяжело, чем у женщин основной группы, и даже служило показанием к досрочному родоразрешению.

Разницу в показателях частоты развития осложнений второй половины беременности (ПЭ, синдром ЗВУР плода, ХГ) у женщин можно объяснить тем, что применяемые в основной группе МПА и ЛОК способствуют детоксикации системы мать-плацента-плод, повышая функциональные

Таблица 1

Осложнения при беременности у женщин (n, M ± m%)

Осложнения при беременности	Основная группа (n = 33)	Контрольная группа (n = 77)
Угроза невынашивания	14 (42,4 ± 8,4%)	28 (36,4 ± 5,5%)
Инфекции (ОРВИ, пиелонефрит, вагинит)	14 (42,1 ± 8,4%)	31 (40,3 ± 5,6%)
Анемия	10 (30,3 ± 7,4%)	23 (29,9 ± 5,2%)
Преэклампсия	2 (6,1 ± 4,1%)	27 (35,1 ± 5,4%)*
Синдром ЗВУР Плода	нет	25 (32,5 ± 5,4%)*
Холестатический гепатоз	нет	7 (9,1 ± 3,6%)*

Примечание: * — достоверные различия в сравнении с показателем в основной группе ($p < 0,05-0,001$).

возможности этой системы и обеспечивая профилактику развития осложнений [11, 12, 14].

Осложнений при проведении ЭТ у беременных не отмечали. Наоборот, в ходе и после окончания курса лечения, отмечали улучшение настроения, сна, аппетита, «прилив сил», что косвенно подтверждало детоксикационный эффект процедур.

По-видимому, из-за указанных выше особенностей анамнеза (большее количество беременностей, аборт, перинатальных потерь детей) в основной группе женщин впервые выявленные резус-антитела определялись достоверно ($p < 0,01-0,001$) и раньше, и в 1,8 раза в больших количествах, чем в контроле (таблица 2).

По данным П.Г. Минеевой (2004), до 24 недель беременности возможный перенос IgG через трансплацентарный барьер медленный, в связи с чем проявления гемолитической болезни плода до этих сроков наблюдается редко [4].

Поэтому мы проанализировали уровни резус-антител и их динамику в течение беременности в обеих группах женщин, начиная с 22–24 недель беременности.

В основной группе, начиная с 22–24 недель беременности до родоразрешения, было проведено 165 анализов, а в контрольной группе – 347. При этом исходно (в 22–24 недели беременности) средний титр в плазме крови в эти сроки составлял $1:75,1 \pm 10,5$, а в контрольной группе – $1:26,3 \pm 2,0$; $p < 0,001$, то есть, в обеих группах возрос в сравнении с исходным (таблица 2) и был в основной группе в 2,9 раза выше, чем в контроле.

Динамика средних уровней титров резус-антител при беременности в основной и в контрольной группах была различной. В основной группе после курса ЭТ было отмечено снижение среднего уровня антител, который несколько повышался к 34–35 неделям ($1:13,9 \pm 2,5$) за счет шести женщин, у которых было отмечено возрастание титра резус-антител в плазме крови. Результатом повторного курса ЭТ у этих женщин было снижение к моменту родов среднего по группе титра антител ($1:8,3 \pm 1,2$), то есть, близкого к уровню в 26–28 недель беременности (рис. 1).

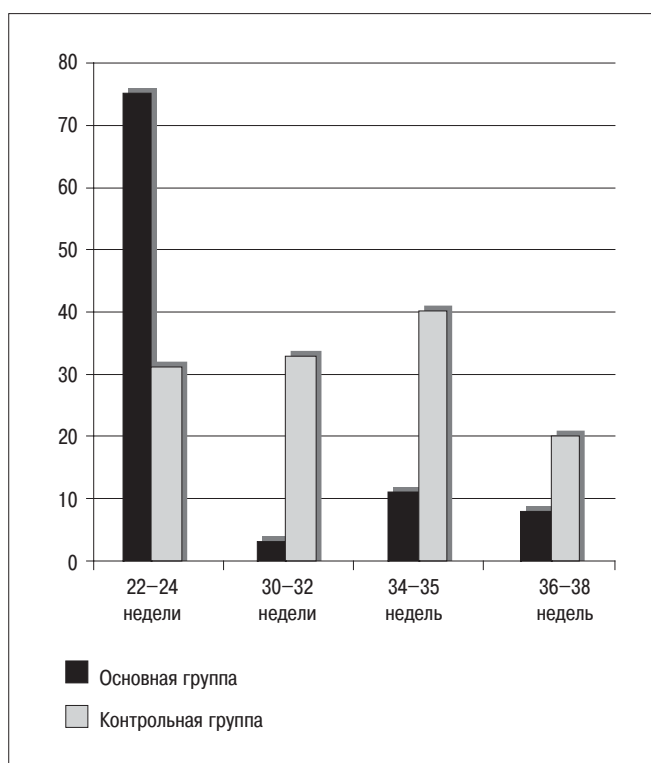


Рисунок 1. Средние уровни резус-антител в течение беременности в основной и в контрольной группах женщин

В контрольной группе средний уровень резус-антител в плазме беременных к 26–28 неделям несколько снизился, а затем, с возрастанием срока беременности, постоянно возрастал. Снижение среднего титра резус-антител в 36–38 недель беременности (см. рис. 1) было условным и связано с тем, что к этому сроку почти половина женщин из контрольной группы (36 из 77) были уже досрочно родоразрешены именно из-за возрастания титра резус-антител и страдания плода.

Косвенно подтверждали факт условности снижения к 36–38 неделям беременности среднего титра резус-антител в контрольной группе данные о том, что в анализах, взятых у ряда досрочно родоразрешенных женщин уже после родов, титры резус-антител были сверхвысокими ($1:256-1:2048$) и выше, чем перед родами, на 2–4 порядка. В основной группе женщин сразу после родов уровни ре-

Таблица 2
Средние сроки беременности и средние титры впервые выявленных антител в плазме крови беременных

Группы	Средний срок первого выявления антител (недели)	Средний титр впервые выявленных антител
Основная группа ($n = 33$)	$9,4 \pm 0,4^*$	$1:28,1 \pm 4,2^*$
Контрольная группа ($n = 77$)	$12,2 \pm 0,5$	$1:15,4 \pm 2,2$

Примечание – * достоверные различия в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,01-0,001$).

зус-антител в крови ни разу не превышали 1:64-1:128, а, если и повышались в сравнении с дородовым уровнем, то не более, чем на один-два порядка. Эти данные свидетельствуют о том, что в результате родового стресса титр антител в плазме крови женщин возрастает, но не в результате синтеза новых антител, а вследствие выхода их из депо, из непрочной связи с родственными антигенами на эритроцитах плода [20]. Этим же (стрессорным влиянием, «рикошет») можно объяснить возрастание титра резус-антител сразу после инвазивных процедур, курса МПА.

Можно предполагать, что при пролонгировании беременности у досрочно родоразрешенных женщин из группы контроля средний титр антител в 36–38 недель был бы еще выше, чем представлен на рис. 1.

В целом можно подчеркнуть важнейший постулат о том, что ЭТ способствует снижению степени иммунизации женщин. Это подтверждают данные о том, что титры антител 1:32 и выше в основной группе женщин в 22–24 недели беременности были у 30 из 33 пациенток ($90,9 \pm 5,3\%$), а в 34–35 недель, незадолго до родов – лишь у семи ($21,2 \pm 7,7\%$ ($p < 0,001$), то есть отмечались в 4,3 раза реже. В контрольной группе в эти же сроки была другая динамика: высокие титры отмечали соответственно в $42,9 \pm 5,6\%$ и в $66,4 \pm 5,4\%$ ($p < 0,01$) наблюдений, то есть, к родам частота высокой сенсибилизации у женщин возрастала в 1,5 раза (рис. 2).

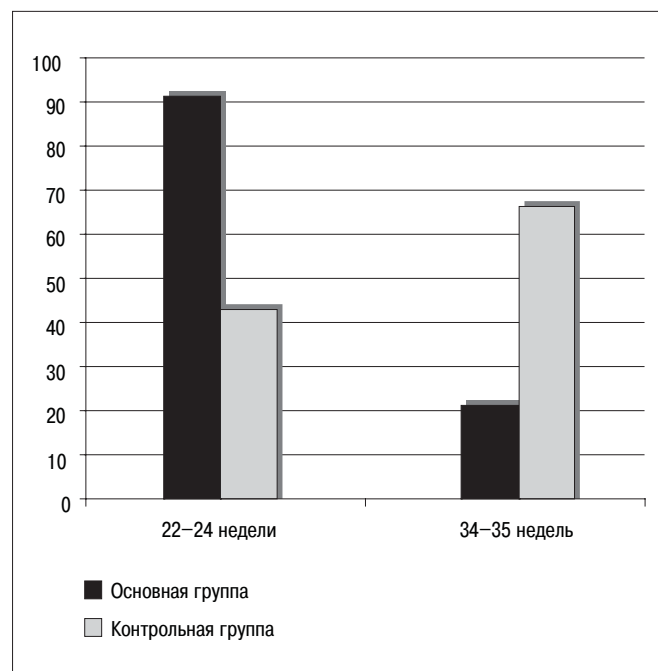


Рисунок 2. Частота высоких титров (1:32 и выше, %) резус-антител у обследованных женщин в 22–24 недели и в 34–35 недель беременности

В целом при беременности, начиная с 22–24 недель (в эти сроки начинали ЭТ), в основной группе из 165 анализов титр антител 1:32 и выше был в 43 случаях ($26,1 \pm 3,4\%$), что было реже, чем в контрольной группе в 2 раза (в 185 анализах из 347; $53,3 \pm 2,7\%$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, анализ показал, что в обеих группах женщин с ранних сроков беременности были обнаружены резус-антитела, подтверждавшие наличие сенсибилизации к резус-фактору. Причем, сравнительно более высокий исходный уровень резус-иммунизации в основной группе беременных можно связать с более частыми, чем в контрольной группе, беременностями, абортными и перинатальными потерями детей в анамнезе.

К 22–24 неделям беременности уровни резус-антител возросли в обеих группах женщин, но более существенно в основной группе, по-видимому не только за счет указанных факторов, но и за счет более раннего появления антител при настоящей беременности.

В последующем течении беременности в основной группе средние титры резус-антител, в результате проводимой МПА и ЛОК снизились существенно, а в контрольной группе при использовании комплексной МТ, в том числе с трансплантацией кожного лоскута от отца ребенка, уровень сенсибилизации непрерывно возрастал, достигая критических цифр.

Обычно возрастание степени сенсибилизации к резус-фактору в течение беременности связывают с трансплацентарными трансфузиями эритроцитов резус-положительного плода в кровотоки матери, которые наблюдаются в I, II и III триместрах беременности соответственно у 3%, 15% и 45% женщин [9].

Эти цифры не совпадали с числом женщин из группы контроля, у которых нами обнаружено возрастание в динамике титра резус-антител. Именно поэтому можно предположить, что существует и другой механизм развития и повышения уровня сенсибилизации при резус-конфликте.

Известно, что в организме человека идет постоянное обновление красных клеток крови и 90% эритроцитов разрушаются внутри макрофагов печени, селезенки, костного мозга, то есть, гемолиз носит внутриклеточный характер. При этом в норме клинических проявлений гемолиза нет, так как постоянному разрушению-обновлению подвергается не более 10% от всего количества эритроцитов. Процесс этот достаточно медленный, сопро-

вождается сначала адгезией на эритроцитарной мембране IgG (образуется ЦИК), а затем фагоцитозом «маркированных» клеток. Остальные 10% эритроцитов разрушаются внутри сосудов, причем, процесс этот происходит быстрее, усиливается при интоксикациях, гипоксии и при других повреждающих мембраны клеток воздействиях. При этом на мембране эритроцита адсорбируются антитела класса IgM с активацией системы комплемента и последующим разрушением клеток. Поступающее в кровотоки фрагменты клеток обладают свойствами антигенов, а содержимое клеток высокотоксично. Вследствие адекватной работы систем естественной детоксикации (СЕД; печень, почки, системы иммунитета, крови и пр.) интоксикация, сенсibilизация организма может и не развиваться [21]. Патологический внутрисосудистый гемолиз эритроцитов сопровождается анизоцитозом, анемией, гипербилирубинемией, гемоглобинурией, гемосидеринурией, а также поступлением в кровотоки эритроцитарного тромбопластина и большого количества мощного активатора агрегации тромбоцитов, что может способствовать нарушению свертывания крови в сосудах жизненно важных органов, вплоть до развития ДВС-синдрома, СПОН [22].

При ГБПН утилизация поврежденных IgG1-, IgG3-антителами эритроцитов происходит также в макрофагах печени, селезенки, костного мозга, то есть, гемолиз носит внутриклеточный характер [23]. Шабалов Н.П. (2006) подчеркивает, что в тяжелых случаях при ГБП, наряду с внутриклеточным (иммунным) гемолизом, присутствует и внутрисосудистый гемолиз. При беременности основную роль в обезвреживании «маркированных клеток», антиген несущих фрагментов мембран и токсичного содержимого разрушенных эритроцитов играет организм матери, о чем свидетельствует факт быстро прогрессирующей клинической картины интоксикации и ГБ у новорожденного, у которого системы детоксикации функционируют в недостаточном объеме [24].

Даже при нормальном течении беременности в системе мать-плацента-плод развивается «физиологический эндотоксикоз», проявления которого нивелируются усилением и слаженной работой СЕД организма матери. При исходных заболеваниях печени, почек и других органов и систем детоксикации, при осложнениях беременности, в том числе при резус-конфликте, накопление токсичных веществ в системе мать-плацента-плод происходит быстрее с высокой вероятностью развития синдрома эндогенной

интоксикации (СЭИ), который манифестируется в виде ПЭ [25].

Собственные данные и анализ литературных источников свидетельствуют о том, что заболевания у матери и осложнения беременности способствуют повреждению плацентарного барьера и увеличению вероятности взаимобратной трансплацентарной трансфузии с развитием ГБПН. При этом не учитывается механизм накопления эндогенных токсичных субстанций (ЭТС) с повреждением клеток в системе мать-плацента-плод (не только эритроцитов плода), с повышением антигенной нагрузки на организм матери и защитным возрастанием степени сенсibilизации, в том числе и к резус-антигену.

Проводимая беременным «десенсibilизирующая» МТ не обеспечивает профилактику развития осложнений беременности и прогрессирование изосенсibilизации, видимо, из-за токсических влияний медикаментозных средств: в ряде случаев у пациенток развились клинические проявления ХГ, которую больные связывали именно с приемом множества лекарств.

Наоборот, при проведении беременным с исходной изосенсibilизацией методов ЭТ отмечен отчетливый иммунокорректирующий эффект. Мы полагаем, что при этом основными в положительном воздействии МПА и ЛОК у беременных являются следующие механизмы:

- удаление резус-антител в результате плазмоексфузий;
- удаление фрагментов разрушенных клеток (в том числе и эритроцитов), играющих роль антигенов и повышающих риск изосенсibilизации;
- разгрузка, протезирование СЕД при удалении ЭТС, биологическая трансформация ЭТС (воздействие ЛОК) с сопутствующими доказанными клиническими эффектами (противоотечный, нормоволемический, реокорректирующий и пр. [26].

В любом случае проведение комплексной ЭТ у беременных за счет указанных эффектов способствует предохранению эритроцитов плода от иммунного (внутриклеточного) и внутрисосудистого (результат токсемии) гемолиза с профилактикой развития осложнений беременности, что нами доказано ранее и подтверждено в настоящем исследовании. Естественно, что указанные лечебные эффекты комплексной ЭТ должны сопровождаться воздействиями на показатели гомеостаза у беременных. Эти данные будут представлены в следующем сообщении.

ВЫВОДЫ

1. В отличие от курса ЭТ (МПА и ЛОК), «десенсибилизирующая» МТ, в том числе в комплексе с трансплантациями беременным с резус-иммунизацией кожного лоскута от отца ребенка, десенсибилизирующими свойствами не обладает.
2. В отличие от МТ, МПА и ЛОК безопасны, предохраняют эритроциты плода от иммунного (внутриклеточного) и токсического внутрисосудистого гемолиза, за счет эффекта детоксикации обеспечивают профилактику развития осложнений второй половины беременности (ПЭ, синдром ЗВУР плода, ХГ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Марчак А.А. Клиническая эффективность аппаратного плазмафереза в комплексной терапии у резус-сенсибилизированных беременных. Автореф. дисс. к.м.н. СПб., 1994.
2. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. СПб., 2008. 164 с.
3. Сидельникова В.М., Антонов А.П. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М.: Издательство «Триада», 2004. 192 с.
4. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб., 2004. 188 с.
5. Козлякова О.В., Касько Л.П., Шорох И.Г и др. Клинический опыт ведения беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода. Здравоохранение. 2009; 4: 56–61.
6. Сидельникова В.М. Профилактика резус-сенсибилизации. Тезисы 5 Росс. Форума «Мать и дитя». М., 2003; 201–2.
7. Isojima S., Hisano M., Suzuki T. et al. Early plasmapheresis followed by high-dose gamma-globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. J. Clin. Apher.-2011; 26 (4): 216–18.
8. Neppert J., Witzleben-Schurholz E. High incidence of maternal HLA A, B, and C antibodies associated with a mild course of haemolytic disease of newborn. Group for the study of protective maternal HLA antibodies in the clinical course of HDN. European J. Halmatol.1999; 63 (2): 120–5.
9. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., (ред.) Акушерство. Национальное руководство. М., 2009. 1200 с.
10. Ветров В.В., Иванов Д.О., Ахмеджанова З.М., Митрофанова Л.Б., Коновалов П.В., Штайц А.С.. Операция переливания донорских эритроцитов плоду как причина послеродового метроэндометрита и сепсиса у матери. Проблемы женского здоровья. 2014; 4. (9): 69–72.
11. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Воинов В.А. Эфферентные и кровесберегающие технологии в перинатологии. Руководство для врачей. СПб., 2014. 365 с.
12. Федорова Т.А.,Рогачевский О.В.,Орджоникидзе Н.В., Ткачева О.Н., Митря И.В. Опыт применения эфферентных методов в лечении тяжелой гиперлипидемии у беременных. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 90–3.
13. Ветров В.В. Мембранный плазмаферез и внутрисосудистое лазерное облучение крови в акушерско-гинекологической практике. СПб, 2004. 24 с.
14. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. И др. Эфферентные методы в профилактике и лечении вирусной инфекции в акушерстве: Методические указания № 99/76. М., 1999.
15. Крыжановская И.О., Заяц С.С., Лебедеко С.Ю., Жуйкова Н.И., Бычкова И.Е., и др. Клинико-диагностические стандарты в акушерстве. Методические указания. РосГМУ ФПК г. Ростов-на-Дону. 2002. 24 с.
16. Перцева Г.М., Борщева А.А., Кудинова Э.Е. Организация специализированной помощи по профилактике иммунологического конфликта (тридцатилетний опыт работы). Тезисы 5 Росс. Форума «Мать и дитя». М., 2003; 589–90.
17. Донсков С.И. Группы крови системы Rhesus. Теория и практика. М.: ВИНТИ РАН, 2005. 392 с.
18. Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Вьюгов М.А., Воинов В.А., Иванов Д.О., Батракова Т.В., Рошупкина И.А., Васильев В.Е. Роль лечебных плазмозкфузий (аферезных технологий) в лечении беременных с резус-иммунизацией. Проблемы женского здоровья. 2014; 2. (9): 57–66.
19. Владимирова Н.Ю., Дорофеев Е.Е., Ветров В.В., Иванов Д.О. Результаты повторных и одиночных курсов плазмафереза при лечении беременных с резус-иммунизацией в Хабаровском крае. Проблемы женского здоровья. 2014; 3 (9): 37–45.
20. Moise K. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. Europ. J. Obst. Gynec. And Reprod. Biology. 2000; 92(1): 75–81.
21. Беляков Н.А. Эндогенная интоксикация и лимфатическая система. Эффективная Тер.1998; 4 (2): 11–6.
22. Долгов. В.В., Луговская С.А., Морозова В. Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. Тверь, 2001.
23. Peterec S.M. Management of neonatal Ph disease. Clin. Perinatol. 1995; 221–56.
24. Шабалов Н.П. Неонатология. М. : Медицина, 1985; 414 с.
25. Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. Неосложненная преэклампсия. СПб., 2012; 168 .
26. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., Бельских А.Н. Патофизиологическое обоснование применения методов экстракорпоральной гемокоррекции. Мат. 1 конф. Московского общества гемафереза. М., 1995. 31–8.

References

1. Marchak A.A. The clinical effectiveness of hardware plasmapheresis in complex therapy at rhesus-sensitizing pregnant. Abstract of dissertation c.m.s. SPb., 1994.

2. Vetrov V.V. The efferent therapy and autodonation in obstetric inpatient. SPb., 2008. 164 p.
3. Sidelnikova V.M., Antonov A.P. The hemolytic disease of fetus and newborn. M.: Triada, 2004. 192 p.
4. Mineeva N.V. The groups of human's blood. Basics of immunohematology. SPb., 2004. 188 p.
5. Kozlyakova O.V., Kasyko L.P., Shoroh I.G. et. al. The clinical experience of management of pregnant with rhesus-immunization in high risk of development of hemolytic disease of fetus. Healthcare2009; 4: 56–61.
6. Sidelnikova V.M. Profilaxis of rhesus-sensitization. Abstracts of 5 Russian forum «Mother and child». M., 2003; 201–2.
7. Isojima S., Hisano M., Suzuki T. et al. Early plasmapheresis followed by high-dose gamma-globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. J. Clin. Apher.– 2011; 26 (4): 216–18.
8. Neppert J., Witzleben-Schurholz E. High incidence of maternal HLA A, B, and C antibodies associated with a mild course of haemolytic disease of newborn. Group for the study of protective maternal HLA antibodies in the clinical course of HDN // European J. Halmatol.1999; 63 (2): 120–5.
9. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Obstetrics. National guide. M., 2009. 1200 c.
10. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Ahmedzhanova Z.M., Mitrofanova L.B., Kononov P.V., Shaitis A.S. The operation of transfusion of donor erythrocytes to fetus as reason of postpartum metroendometrit and sepsis at mother. Problems of women health. 2014; 4. (9): 69–72.
11. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Sidorkevich S.V., Voinov V.A. Efferent and bloodsaving tehnologies in perinatology. Guide for doctors. SPb., 2014. 365 p.
12. Fyodorova T.A., Rogachevsky O.V., Ordzhonikidze N.V., Tkacheva O.N., Mirtya I.V. Experience of application of efferent methods in treatment of severe hyperlipidemia in pregnant. Obstetrics and gynecology. 2012; 2: 90–3.
13. Vetrov V.V. Membrane plasmapheresis and intravascular laser irradiation of blood in obstetric-gynecological practice. SPb, 2004; 24 p.
14. Kulakov V.I., Serov V.N., Abubakirova A.M. et. al. Efferent methods in prophylaxis and treatment of viral infection in obstetrics. Methodical instruction № 99/76. M., 1999.
15. Kryzhanovskaya I.O., Zayats S.S., Lebedenko S.Y., Zhuikova N.I., Bychkova I.E. et.al. The clinical-diagnostic standarts in obstetrics. Methodical instruction. Rostov-on-Don.-2002. 24 p.
16. Persteva G.M., Borscheva A.A., Kudinova .E. Organization of specialized help on prophylaxis of immunological conflict (thirty years experience of work). Abstracts of 5 Russian forum «Mother and child» M., 2003; 589-90.
17. Donskov S.I. Groups of blood of system Rhesus. Theory and practice. M., 2005. 392 p.
18. Vetrov V.V., Baratashvily G.G., Vyugov M.A., Voinov V.A., Ivanov D.O., Batrakova T.V., Roschupkina I.A., Vasilyev V.E. The role of medical plasmaexfusies (apheresis technologies) in treatment of pregnant with rhesus-immunization. Problems of women health. 2014; 2. (9): 57–66.
19. Vladimirova N.Y., Dorofeev E.E., Vetrov V.V., Ivanov D.O. The results repeat and single courses of plasmapheresis in treatment of pregnant with rhesus-immunization in Khabarovsk region. Problems of women health. 2014; 3 (9): 37–45.
20. Moise K. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization // Europ. J. Obst. Gynec. And Reprod. Biology. 2000; 92(1): 75–81.
21. Belyakov N.A. Endogenous intoxication and lymph system. Efferent therapy.1998; 4 (2): 11–6.
22. Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar M.E. The laboratory diagnostics of anemias: manual for doctors. Tver, 2001.
23. Peterec S.M. Management of neonatal Ph disease. Clin. Perinatol1. 995; 221–56.
24. Shabalov N.P. Neonatology. M.: Medicine, 1985; 414 p
25. Vetrov V.V., Voinov V.A., Ivanov D.O. Uncomplicated preeclampsia. -SPb2012; 168 .
26. Gurevich K.Y.,Kostyuchenko A.L., Belskih A.N. Pathophysiological rationale of application of methods of extracorporeal hemocorrection. Materials 1 conference Moscow society of hemapheresis M., 1995. 31–8.

Статья поступила 25.12.2014. Принята к печати 10.06.2015.

РОЛЬ ОРЕКСИНА А В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

А.В. Московкина¹, О.З. Пузикова¹, В.А. Линде¹, М.М. Айрапетян²

¹ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

² МПУЗ «Городская поликлиника №2», Ростов-на-Дону

Цель. Оценка роли орексина А в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении. **Пациенты и методы.** У 84 пациенток 15–17 лет с различными проявлениями синдрома гиперандрогении (ГА) и 30 девочек соответствующего возраста без проявлений ГА исследовалось содержание уровня орексина А, андрогенов, гонадотропных гормонов и половых стероидов в крови. **Результаты.** У пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла отмечаются достоверные нарушения функционирования орексиновой системы, проявляющиеся в снижении его секреции. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли орексиновой системы в формировании овариальной дисфункции у девочек пубертатной гиперандрогенией.

Ключевые слова: орексин, овариальная дисфункция, гиперандрогения, девочки-подростки.

Role of orexin A in the genesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with the hyperandrogenism

A.V. Moskovkina¹, O.Z. Puzikova¹, V.A. Linde¹, M.M. Airapetyan²

¹ Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

² MPUZ «City polyclinic №2», Rostov-on-Don

Purpose. To assess the role of orexin A in the formation of ovarian dysfunction in adolescents with the syndrome of hyperandrogenism. **Methods.** In 84 patients aged 15–17 years with various manifestations of the syndrome of hyperandrogenism and 30 age girls with no evidence of hyperandrogenism. The content level of orexin A, androgens, gonadotropins and sex steroids in blood. **Results.** In patients with hyperandrogenism and menstrual irregularities had significantly orexin system dysfunction, manifested in the reduction of its secretion. **Conclusions.** The results indicate the important role of orexin system in the formation of ovarian dysfunction in pubertal girls with hyperandrogenism.

Key words: orexin, ovarian dysfunction, hyperandrogenism, adolescent girls.

Введение

Раннее выявление нарушений становления репродуктивной функции у девочек-подростков – важная проблема современной гинекологии. Принимая во внимание частоту гиперандрогенных состояний, характерных для пубертатного периода (по данным разных авторов от 25 до 30%), а также высокую частоту формирования у данной категории пациенток различных нарушений репродуктивной системы, необходим поиск патологических звеньев в эндокринной системе, которые могут обуславливать развитие всей гаммы функциональных и морфологических изменений [1].

Последнее время внимание ученых обращено к ранее малоизученной орексиновой системе мозга, которая играет важную роль в регуляции сна, пищевого поведения, стрессовых реакций и репродукции. Эта система включает небольшую группу пептидов, расположенных в срединной области гипоталамуса, и представлена орексинами А и В, которые реализуют свои эффекты через 2 типа рецепторов: OX1-Rs и OX2-Rs. Орексиновая система экспрессируется в ядрах гипоталамуса, срединном возвышении, кортикотропной зоне гипофиза, коре и мозговом веществе надпочечников, принимает участие в регуляции энергетичес-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Московкина Анжела Владимировна, к.м.н. старший научный сотрудник ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» МЗ России. Адрес: 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Линде Виктор Анатольевич, профессор, д.м.н., директор ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России. Адрес: 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Пузикова Олеся Зиновьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России. Адрес: 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Айрапетян Марина Мушеговна, врач-эндокринолог, МПУЗ «Городская поликлиника №2». Адрес: 344041, Ростов-на-Дону, Кислородный, 20

кого баланса, цикла сон-бодрствование и нейро-эндокринного гомеостаза [2]. Продемонстрирована важная роль орексинов в регуляции репродуктивной системы, в частности, доказано их влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), пролактина и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [3, 4, 5]. Исследование уровня орексина А в плазме у детей выявило, что в максимальных количествах он представлен у новорожденных и подростков, то есть в периоды наиболее высокого уровня энергетического метаболизма [6].

Имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению орексиновой системы у людей при различных патологических процессах. Так, обсуждается роль орексина в патогенезе ряда неврологических и психических заболеваний, при поражениях гипоталамической области мозга и нейротравмах, при формировании диабетической энцефалопатии [7, 8]. Избыточную активацию орексиновой системы вследствие стресса рассматривают как основное патогенетическое звено в развитии эндокринных вегетативных, аффективных и кардиореспираторных проявлений клинического симптомокомплекса, известного как паническая атака [9].

Учитывая крайне важную роль орексина в регуляции гормонально-репродуктивной и стрессорной функции, представляет интерес его исследование у пациенток пубертатного возраста с гиперандрогенией с учетом имеющихся у них нарушений менструального цикла. Аналогичных исследований в доступной литературе нам не встретилось.

Цель исследования: оценка роли орексина А в патогенезе формирования овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении у девочек-подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. Проведено обследование 104 девочек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет (средний возраст $16,1 \pm 0,2$).

Критерии включения: гинекологический возраст более 2 лет (время, прошедшее с момента менархе), нормальный индекс массы тела.

Критерии не включения: предшествовавшее лечение гормональными контрацептивами; наличие заболеваний, провоцирующих развитие СГА или способствующих нарушению фолликулогенеза (сахарный диабет 1 типа, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, гипотиреоз); прием препаратов, побочным эффектом которых является развитие СГА и нарушений менструального цикла.

Дизайн исследования. Пациенток распределяли в 3 группы. 1-ю группу составили 42 пациентки 15–17 лет с регулярным менструальным циклом, проявлениями андрогензависимой дерматопатии гиперандрогении (ГА). Во 2-ю группу были включены 42 девочки-подростка 15–17 лет с аналогичными клиническими проявлениями гиперандрогении, нормальным индексом массы тела и нарушениями менструального цикла (НМЦ). В 3-ю (контрольную) группу вошли 30 обследуемых 15–17 лет с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений гиперандрогении.

Методы исследования. Функциональное состояние оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники оценивалось методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на 5-й день менструального цикла по уровню базальных показателей орексина А, Гн-РГ, кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Э2), свободного тестостерона (Тсв), общего тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона (ДЭА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОП), андростендиона (А).

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Применяли многофакторный анализ главных компонент и корреляционный анализ по Спирмену. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной дилеммой диагностики тяжести ГА является то обстоятельство, что в пубертатном периоде умеренная андрогензависимая дерматопатия, кратковременная нерегулярность менструаций и эхографическая картина мультифолликулярных яичников могут быть вариантами физиологической нормы [10]. Анализ структуры нарушений менструальной функции у девочек-подростков показал, что наибольший удельный вес занимали различные проявления гипоменструального синдрома (81,2%), чаще всего в виде первичной или вторичной олигоменореи (78,1%). Частота вторичной аменореи составила 3,1%. У небольшого числа девочек отмечались нарушения менструального цикла по типу аномальных маточных кровотечений (18,7%). Клинические проявления ГА выявлялись у всех пациенток обеих клинических групп, при

этом у 68,7% девочек-подростков отмечался гирсутизм различной степени, акне – у 57,8% обследуемых.

Уровень базального орексина в плазме крови в общей группе пациенток с ГА был достоверно ниже контрольных значений [116,0 (77,0; 187,0) пг/мл и 210,0 (106,0; 515,0) пг/мл соответственно, $p = 0,04$], при этом у девочек-подростков с НМЦ (табл. 1) содержание орексина было существенно меньше, чем у пациенток с регулярным менструальным циклом ($p = 0,03$).

Возможным объяснением данного феномена является существование тесной связи орексиновой системы мозга с гонадотропин-рилизинг нейронами гипоталамуса. Так, около 80% GnRH нейронов связано с орексинами нейронных волокон и 85% GnRH нейронов экспрессируют оба типа рецепторов орексина [11]. Орексин является одним из важнейших факторов, регулирующих репродуктивную систему организма, осуществляя прямое воздействие на нейроны ГнРГ и влияя на экспрессию гена ГнРГ [12]. В предыдущих наших публикациях показано, что уровень ГнРГ в сыворотке крови у девочек-подростков, имеющих нарушения менструального цикла, достоверно ниже соответствующих значений у пациенток без овариальной дисфункции. Это происходит за счет прямого или

опосредованного влияния андрогенов на функцию гонадотропин-рилизинговых структур [13]. Наличие достоверной корреляционной связи между орексином и ГнРГ в группе пациенток с НМЦ подтверждает аналогичное снижение уровня орексиновой активности при наличии овариальной дисфункции.

Согласно нашим результатам, установлена достоверная отрицательная корреляция орексина с уровнем ЛГ у пациенток с овариальной дисфункцией и положительная в группе с ее отсутствием (табл. 2).

В целом ряде экспериментальных исследований показано, что орексины могут непосредственно модулировать секрецию ЛГ путем стимуляции высвобождения ГнРГ из гипоталамуса, а введение орексина А крысам значительно подавляет пульсирующую секрецию ЛГ, вызывая быстрое снижение значение средних концентраций ЛГ [14, 15]. Можно предположить, что в нашем исследовании возможное подавление или врожденное снижение активности орексиновой системы у части пациенток с СГА может являться значимым фактором патогенеза овариальной дисфункции с формированием поликистозных процессов в яичниках в дальнейшем периоде жизни. Действительно, при изучении содержания орексина в крови у женщин с синдромом поликистозных яичников была установлена отрицательная корреляция орексина с уровнем ЛГ, свободного тестостерона и гирсутным числом [16].

Наличие прямой корреляции уровня орексина с содержанием эстрадиола, вероятно, имеет опосредованный через центральные механизмы регуляции характер. В то же время выявленные рядом авторов закономерности колебания орексиновых рецепторов в ткани яичников в ходе эстрального цикла указывают на возможную непосредственную регуляторную роль орексина в фолликулогенезе [17]. Следовательно, можно предполагать и прямое влияние орексиновой дисфункции на нарушение процессов роста и созревания фолликулов в ткани яичника.

Таблица 1

Содержание орексина А в плазме крови у подростков клинических групп (медианы, квартили)

Клинические группы (n = 114)	Орексин А (пг/мл)
1-я группа (n = 42)	181,0 (87,0; 492,0)
2-я группа (n = 42)	101,0 (30,0; 129,0)
Контрольная группа (n = 30)	210,0 (106,0; 515,0)
p_1	0,24
p_2	0,01
p_3	0,03

Примечание: p – статистические различия между группами: p_1 – 1-й и контрольной группой; p_2 – 2-й и контрольной группой; p_3 – 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Показатели корреляционной связи орексина А у подростков клинических групп с синдромом гиперандрогении

Группы обследуемых (n = 84)	ГнРГ (пг/мл)		ЛГ (мМЕ/мл)		ФСГ (мМЕ/мл)		Эстрадиол (пг/мл)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
1-я группа (n = 42)	0,53	0,08	0,68	0,01	0,04	0,2	0,85	0,56
2-я группа (n = 42)	0,22	0,03	-0,68	0,01	0,08	0,3	0,55	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

Однако возможно и другое объяснение полученного феномена снижения уровня орексина у пациенток с избыточной продукцией андрогенов. Как было показано ранее, избыточная секреция андрогенов у пациенток с ГА имеет преимущественно надпочечниковое происхождение. При этом установлено существенное повышение базального уровня КРГ в плазме у пациенток с ГА по сравнению со здоровыми подростками, особенно у девочек с НМЦ [18]. Существует теория, что хронически повышенный уровень КРГ может явиться причиной формирования менструальной дисфункции вследствие прямого или опосредованного (через проопиомеланокортиновые нейроны) подавления активности центра гонадотропиновой регуляции половой системы [19].

В то же время в ряде исследований убедительно доказана тесная нейроанатомическая и физиологическая связь орексиновых нейронов с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой в формировании нейрогормональной реакции на стресс [20], в том числе, осложненный подавлением активности репродуктивной системы [21]. При этом разные виды стресса могут вести как к повышению, так и снижению орексиновой активности [22]. Возможно, хроническое повышение синтеза КРГ в организме пациенток с ГА может приводить к постепенному снижению уровня орексиновой активности вследствие срабатывания механизма отрицательной обратной связи. Это подтверждается наличием достоверной обратной корреляции орексина с показателями КРГ и АКТГ у девочек с ГА, имеющих НМЦ (табл. 3). Также нельзя исключить, как уже обсуждалось выше, наличия определенной врожденной уязвимости орексиновой системы у части пациенток с ГА в условиях хронического перенапряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящей к угнетению синтеза орексина, и, как следствие, к снижению активности его регулирующего воздействия на ГнРГ-нейроны.

Существует множество экспериментальных и клинических данных, указывающих на то, что дисрегуляция орексиновой системы является важным звеном патогенеза таких психоэмоциональных расстройств, как тревога, депрессия, панические атаки, фобии, ухудшение кратковременной памяти [23]. Не исключено, что выявленные изменения эмоциональной сферы у пациенток с синдромом гиперандрогении отмечались в виде повышения частоты легкой депрессии и высокой личностной тревожности [24], в значительной мере обусловлены дисфункцией орексиновой системы мозга в условиях длительно существующей гиперсекреции КРГ.

Таким образом, у пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла отмечаются достоверные нарушения функционирования орексиновой системы, проявляющиеся в снижении секреции орексина. Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли орексиновой системы в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с гиперандрогенией, а также подтверждают сложную цепь взаимодействий и многоуровневую патогенетическую вовлеченность в этот процесс гипоталамо-гипофизарно-адреналово-овариальной системы. Не исключено, что повышенная врожденная или приобретенная уязвимость орексиновых нейронов у части подростков с пубертатной гиперандрогенией является одним из ключевых факторов формирования феномена хронической ановуляции в последующем периоде жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малявская С.И. Физиологические механизмы развития гиперандрогенных состояний в процессе полового созревания, ранняя диагностика и прогнозирование возникновений. Проблемы эндокринологии. 2004; 5: 25–30.
2. Tsujino N., Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. Pharmacol Rev. 2009; 61(2): 162–76.

Таблица 3

Показатели корреляционных связей орексина с КРГ и АКТГ у пациенток клинических групп с синдромом гиперандрогении

Группы обследуемых (n = 84)	КРГ (пг/мл)		АКТГ (пг/мл)	
	R	p	R	p
1-я группа (n = 42)	0,54	0,04	0,12	0,09
2-я группа (n = 42)	-0,57	0,03	-0,80	0,05

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (–) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

3. Kok S., Roelfsema F., Overeem S., et al. Pulsatile LH release is diminished, while FSH secretion is normal in hypocretin deficient narcoleptic men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287(4): 630–6.
4. Russell S., Kim M., Small C., et al. Central administration of orexin A suppresses basal and domperidone stimulated plasma prolactin. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1213–8.
5. Porkka-Heiskanen T., Kalinchuk A., Alanko L., et al. Orexin A and B levels in the hypothalamus of female rats: the effects of the estrous cycle and age. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 737–42.
6. Tomasik P. Plasma concentrations of orexins in children. *Ann. Nutr. Metab.* 2004; 48 (4): 215–20.
7. Baumann C., Bassetti C., Valko P. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2009; 66 (4): 555–9.
8. Пузикова О.З. Клинико-патогенетические аспекты формирования церебральных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, Ростов-на-Дону, 2009.
9. Johnson P., Molosh A., Fitz S. Orexin, stress, and anxiety/panic states. *Prog Brain Res.* 2012; 198: 133–61.
10. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2007; 6: 41–61.
11. Campbell R., Grove K., Smith M. Gonadotropin-releasing hormone neurons coexpress orexin 1 receptor immunoreactivity and receive direct contacts by orexins fibers. *Endocrinology* 2003; 144: 1542–48.
12. Sasson R., Dearth R., White R. et al Orexin A induces GnRH gene expression and secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons. *Neuroendocrinology.* 2006; 84(6): 353–63.
13. Blank S., McCartney C., Helm K. et al. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25 (5): 352–9.
14. Furuta M., Funabashi T., Kimura F. Suppressive action of orexin A on pulsatile luteinizing hormone secretion is potentiated by a low dose of estrogen in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology.* 2012; 75(3): 151–7.
15. Small C., Goubillon M., Murray J. et al. Central orexin A has site specific effects on luteinizing hormone release in female rats. *Endocrinology.* 2003; 144: 3225–36.
16. Yilmaz E., Celik O., Celik N. et al. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(4): 388–90.
17. Silveyra P., Lux-Lantos Victoria, Libertun C. Both orexin receptors are expressed in rat ovaries and fluctuate with the estrous cycle: effects of orexin receptor antagonists on gonadotropins and ovulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: 977–85.
18. Московкина А.В., Линде В.А., Пузикова О.З. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в генезе нарушений менструального цикла у девочек с пубертатной гиперандрогенией. *Современные проблемы науки и образования.* 2013; 6: 1–8.
19. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. *Международный эндокринологический журнал.* 2006; 3: 2–9.
20. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S. et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J. Neurosci.* 2004; 24 (50): 11439–48.
21. Iwasa T., Matsuzaki T., Kiyokawa M. et al. The type 2 corticotrophin-releasing hormone receptor mediates orexin A-induced luteinising hormone suppression in ovariectomised rats. *J Neuroendocrinol.* 2007; 19(9): 73–8.
22. Spinazzi R., Paola G. et al. Nussdorfer Orexins in the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Pharmacological Reviews.* 2006; 58 (1): 46–57.
23. Philip L. Johnson, Molosh A., William A. Orexin, stress and anxiety/panic states *Prog Brain Res.* 2012; 198: 133–61.
24. Московкина А.В., Пузикова О.З., Линде В.А., и соавт. Особенности эмоциональной сферы у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении. *Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием.* Москва, март. 2012; 304–305.

References

1. Malyavskaya S. Physiological mechanisms of hyperandrogenism during puberty, early diagnosis and prediction of occurrence. *Problems of Endocrinology.* 2004; 5: 25–30.
2. Tsujino N., Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev.* 2009; 61(2): 162–76.
3. Kok S., Roelfsema F., Overeem S., et al. Pulsatile LH release is diminished, while FSH secretion is normal in hypocretin deficient narcoleptic men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287(4): 630–6.
4. Russell S., Kim M., Small C., et al. Central administration of orexin A suppresses basal and domperidone stimulated plasma prolactin. *J Neuroendocrinol.* 2000; 12: 1213–8.
5. Porkka-Heiskanen T., Kalinchuk A., Alanko L., et al. Orexin A and B levels in the hypothalamus of female rats: the effects of the estrous cycle and age. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 737–42.
6. Tomasik P. Plasma concentrations of orexins in children. *Ann. Nutr. Metab.* 2004; 48 (4): 215–20.
7. Baumann C., Bassetti C., Valko P. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2009; 66 (4): 555–9.
8. Puzikova O.Z. Clinical and pathogenetic aspects of the formation of brain damage with Type 1 diabetes in children and adolescents *Abstract of the thesis of the doctor of medical sciences, Rostov-on-Don, 2009.*
9. Johnson P., Molosh A., Fitz S. Orexin, stress, and anxiety/panic states. *Prog Brain Res.* 2012; 198: 133–61.

10. Uvarova E., Grigorenko Y. Topical issues of polycystic ovary syndrome (review). *Reproductive health of children and adolescents*. 2007; 6: 41–61.
11. Campbell R., Grove K., Smith M. Gonadotropin-releasing hormone neurons coexpress orexin 1 receptor immunoreactivity and receive direct contacts by orexins fibers. *Endocrinology* 2003; 144: 1542–8.
12. Sasson R., Dearth R., White R. et al. Orexin A induces GnRH gene expression and secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons. *Neuroendocrinology*. 2006; 84(6): 353–63.
13. Blank S., McCartney C., Helm K. et al. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25 (5): 352–9.
14. Furuta M., Funabashi T., Kimura F. Suppressive action of orexin A on pulsatile luteinizing hormone secretion is potentiated by a low dose of estrogen in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*. 2012; 75(3): 151–7.
15. Small C., Goubillon M., Murray J. et al. Central orexin A has site specific effects on luteinizing hormone release in female rats. *Endocrinology* 2003; 144: 3225–36.
16. Yilmaz E., Celik O., Celik N. et al. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29(4): 388–90.
17. Silveyra P., Lux-Lantos Victoria, Libertun C. Both orexin receptors are expressed in rat ovaries and fluctuate with the estrous cycle: effects of orexin receptor antagonists on gonadotropins and ovulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293: 977–85.
18. Moskovkina A.V., Linde V.A., Puzikova O.Z. Role of the hypothalamic–pituitary-adrenal axis in genesis menstrual disorders in girls with pubertal hyperandrogenism. *Modern problems of science and education*. 2013; 6: 1–8.
19. Tatarchuk T. F. Stress and reproductive function in women. *Internat. endocrinol. Journal*. 2006; 3: 2–9.
20. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S. et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J. Neurosci*. 2004; 24 (50): 11439–48.
21. Iwasa T., Matsuzaki T., Kiyokawa M. et al. The type 2 corticotrophin-releasing hormone receptor mediates orexin A-induced luteinising hormone suppression in ovariectomised rats. *J Neuroendocrinol*. 2007; 19(9): 732–8.
22. Spinazzi R., Paola G. et al. Nussdorfer Orexins in the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Pharmacological Reviews*. 2006; 58 (1): 46–57.
23. Philip L. Johnson, Molosh A., William A. Orexin, stress and anxiety/panic states *Prog Brain Res*. 2012; 198: 133–61.
24. Moskovkina A.V., Puzikova O.Z., Linde V.A. Features of emotion area adolescent girls with hyperandrogenism syndrome. *Theses of the Russian Congress of Moscow, March 2012*; 304–5.

Статья поступила 17.02.2015. Принята к печати 10.06.2015.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, КУРЕНИЯ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ЖЕНЩИН

Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Министерство здравоохранения Российской Федерации

В обзоре на основе литературных данных последних лет проведен анализ изменений эндотелиальной функции у женщин под влиянием возраста, менопаузальной гормональной терапии, курения.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелийзависимая вазодилатация, менопаузальная гормональная терапия, возраст, курение.

The influence of age, smoking on endothelial function in women

E.A. Ulubieva, A.G. Avtandilov

GBOU SPE Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of the Russian Federation

In a review on the basis of published data of recent years analyzed changes in endothelial function in women under the influence of age, menopausal hormone replacement therapy, smoking.

Key words: endothelium, the endothelium-dependent vasodilation, menopausal hormone therapy, age, cigarette smoking.

Введение

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) чаще встречаются среди мужчин, чем среди женщин в возрасте до 45 лет. В то же время, смертность от ССЗ у женщин существенно выше (55%), чем в среднем у мужчин (43%), и больше, нежели предполагавшаяся ранее смертность от всех опухолевых заболеваний [1].

Современные рекомендации по диагностике и лечению ССЗ большей частью основаны на показателях мужского здоровья. Однако, несмотря на то, что большинство из общепризнанных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) являются общими для мужчин и женщин, в результате многочисленных исследований выяснилось: 1) риск развития ССЗ у женщин имеет определенные особенности в зависимости от их гормонального статуса; 2) отличие клиники ИБС в женской популяции от ее проявлений у мужчин может приводить к поздней диагностике и худшему прогнозу у женщин.

Исследования показали, что у мужчин уже к 30–35 годам можно наблюдать атеросклеротические изменения в сосудистой стенке, тогда как у женщин при сохраненной эндокринной функции

признаков атеросклеротических поражений нет. При наступлении менопаузы атеросклероз у женщин быстро прогрессирует, и к 65 годам женщины догоняют мужчин по степени выраженности и распространенности атеросклероза, при этом до сих пор остается невыясненным, является ли основной причиной увеличения частоты ССЗ у женщин возраст либо менопауза [2].

Еще в 1976 г. во Фремингемском исследовании было показано, что у женщин в постменопаузе в 2,6 раза увеличивается частота развития осложнений ССЗ по сравнению с женщинами того же возраста в пременопаузе [3].

Большинство авторов рассматривают саму менопаузу как фактор риска развития ССЗ, который запускает целый каскад изменений в организме женщины, включая ожирение по абдоминальному типу, возникновение инсулинорезистентности, артериальную гипертензию, повышение уровня липидов крови, повышение симпатoadrenalового тонуса, воспалительные сосудистые реакции, нарушение эндотелиальной функции [4].

В то же время, менопауза сама является частью процесса старения организма и характеризуется

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Улубиева Елена Арсеновна, доцент кафедры терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Автандилов Александр Георгиевич, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

резким снижением производства овариальных гормонов, особенно эстрогенов, на фоне дефицита которых у женщин ухудшается функция эндотелия, что часто приводит к развитию ССЗ [5].

Роль эстрогенов в сохранении эндотелиальной функции

Согласно современным представлениям о функционировании ССС, эндотелий и его функциональная активность играют огромную роль в поддержании ее здоровья за счет синтеза ряда факторов, обеспечивающих адекватное состояние реактивности сосудов, важнейшим из которых является оксид азота (NO). Адекватная функция эндотелиоцитов определяет тонус сосудов, атромогенность их стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, воспалительного, оксидантного процессов, а также обеспечивает структурную сохранность слоев сосудистой стенки и их метаболизм. Показано, что дисфункция эндотелия, проявляющаяся дисбалансом процессов вазоконстрикции и вазодилатации, активацией провоспалительных явлений, служит иницирующей патогенетической основой для многих патологических процессов, в частности, атеросклероза и ИБС [6].

Накопившиеся к настоящему времени научные данные свидетельствуют, что женские половые гормоны, в частности, эстроген, имеют прямое благотворное воздействие на ССС. Предполагается, что в эндотелиальных клетках есть эстрогеновые рецепторы, которые с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады активируют эндотелиальную NO-синтазу, предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [7, 8]. Под влиянием эстрогенов возрастает выработка NO, простаглицлина и уменьшается синтез эндотелина-1, ослабевает действие тромбосана и катехоламинов (табл. 1). Эстрогены оказывают положительное прямое влияние на эндотелий сосудов и кардиомиоциты и опосредованное на липидный профиль, обмен

глюкозы и инсулина, систему гемостаза. Они оказывают быстрые (негеномные) сосудистые эффекты, которые обусловлены модуляцией функции эндотелия, приводящей к быстрому выбросу окиси азота, деполяризирующего фактора и быстрому расширению сосудов, и обладают долговременным (геномным) влиянием, уменьшающим ответ на повреждение сосуда [9].

У женщин с сохраненной менструальной функцией эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) зависит от фазы менструального цикла. ЭЗВД максимальна во время фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла, когда уровень эстрадиола в сыворотке крови наиболее высок, во время менструации функция эндотелия у женщин не отличается от функции эндотелия у здоровых мужчин [10].

Исследуя эндотелиальную функцию у женщин менопаузального периода, Но J.Y.-P. et al. показали, что введение эстрогенов в постменопаузе с созданием физиологических концентраций репродуктивного периода восстанавливает нарушенную вазодилатацию [11].

Впервые защитное влияние эстрогенов на сосудистую стенку и резкое нарастание дисфункции эндотелия при наступлении менопаузы показал в своих работах D.S. Celermajer (1994). Исследования показали, что старение ассоциируется с прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией у обоих полов, однако прогрессирование ЭД у женщин наблюдается в возрасте 50 лет и старше, совпадает с менопаузой и проявляется на 10 лет, в среднем, позже, чем у мужчин [12].

Полученные данные соответствуют результатам двух основных продольных исследований — Framingham Heart Study и INTERHEART, по которым средний возраст развития ССЗ у женщин на 10 лет выше, чем у мужчин, а также наблюдаемому в популяции увеличению частоты кардиоваскулярных и цереброваскулярных эпизодов, регистрируемых у женщин в периоде постменопаузы.

Таблица 1

Эндотелиопротекторные эффекты эстрогенов [9]

Прямое	Косвенное
Увеличение продукции NO. Подавление синтеза эндотелина. Снижение пролиферации гладких мышц сосудов. Противовоспалительное действие. Антиоксидантное действие. Подавление апоптоза. Блокада кальциевых каналов.	Снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В, повышение уровня ЛПВП. Уменьшение содержания АПФ в плазме крови. Подавление экспрессии ангиотензиновых рецепторов 1-го типа. Снижение уровня гомоцистеина. Увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему.

Менопаузальная гормональная терапия

В последние годы широко дискутируется вопрос о применении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для профилактики развития ССЗ у женщин. По поводу влияния эстрогенов на частоту заболеваний сердца и сосудов высказываются противоречивые мнения.

Результаты крупнейших рандомизированных исследований HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, 1999), Nurses Health Study (Изучение здоровья медсестер, 2004) показали, что МГТ не снижает риск ССЗ, а в некоторых группах женщин даже повышает его [13, 14].

В 2002 г. специалисты организации «Инициатива по изучению здоровья женщин» (WHI) объявили о досрочном прекращении исследования МГТ, утверждая, что длительное применение МГТ повышает риск развития ССЗ и злокачественных опухолей [15].

В то же время, данные проведенных проспективных клинических исследований по изучению влияния половых гормонов на развитие атеросклероза у женщин показали, что применение МГТ способствует замедлению прогрессирования атеросклероза на его доклинической стадии. В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention, 1995) был выявлен благоприятный эффект МГТ на показатели липидного профиля у женщин. В исследовании CARS (Coumadin Aspirin Reinfarction Study, 1999) назначение МГТ в постинфарктном периоде у женщин в течение 1 года обеспечивало достоверное снижение риска повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти [16].

В 2007 г. при повторном анализе данных WHI также было отмечено снижение частоты ССЗ у женщин, начавших прием препаратов не позднее 10 лет после менопаузы. Риск ССЗ возрастал только у женщин, начавших терапию через 20 лет и более после последней менструации. В конце года публикуется новый доклад, согласно которому препараты МГТ оказывают профилактический эффект относительно заболеваний ССС.

Детальное изучение результатов HERS показало снижение частоты сердечно-сосудистых событий в течение 4–5 лет у женщин, принимающих МГТ, однако исследование не доказало благоприятного влияния МГТ на первичную профилактику ИБС. HERS показало, что эффект эстрогенов при ИБС связан с улучшением эндотелиальной функции и активацией синтеза эндотелием простациклина.

Эти результаты согласуются с многочисленными данными, полученными в недавних крупномас-

штабных контролируемых проспективных исследованиях EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women) и ELITE (Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol), свидетельствующих о том, что в случае начала МГТ у более молодых женщин и/или в ранней постменопаузе риск ИБС снижается [17].

Результаты исследования Danish Study по изучению сердечно-сосудистых исходов у здоровых женщин ($n = 1006$) в возрасте 45–58 лет (средний возраст 50 лет) в ранней постменопаузе (в среднем, 7 месяцев) с менопаузальными симптомами показали, что через 10 лет в группе женщин, получавших МГТ, отмечено снижение общей смертности на 43%, сердечно-сосудистых событий – на 52%, при этом не было выявлено повышения частоты каких-либо форм рака. Важно отметить, что после 16 лет наблюдения благоприятные результаты воздействия МГТ сохранялись [18].

На 14-м Всемирном конгрессе по менопаузе (Канкун, Мексика (2014)) «Менопаузальная гормональная терапия и альтернативные методы лечения менопаузальных симптомов» были представлены предварительные результаты продолжающегося в настоящее время масштабного рандомизированного исследования Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) по изучению влияния МГТ на риск развития ССЗ у женщин в постклимактерическом периоде [19]. Согласно данным этого многоцентрового исследования, лечение эстрогенами и прогестагенами, начатое в ранней постменопаузе, является безопасным и снижает менопаузальные симптомы, а также симптомы депрессии и уровень маркеров сердечно-сосудистого риска [20].

В последних рекомендациях указано о необходимости соблюдения так называемой «временной гипотезы», согласно которой существует различное влияние МГТ на атеросклероз и связанные с ним клинические события в зависимости от возраста женщины и времени начала МГТ по отношению к срокам менопаузы.

Эндотелиальная функция и возраст

Многочисленные исследования показывают, что повышение сердечно-сосудистого риска у женщин в период менопаузы может объясняться не только дефицитом эстрогенов, но и физиологическими изменениями, наблюдающимися при старении.

Даже при отсутствии других факторов риска возраст выступает в виде независимого патогенетического стимула, повышающего заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда (ИМ) и цереб-

рального инсульта. Исследования последних 10 лет показывают, что это влияние реализуется через возрастное изменение в структуре сосудистой стенки с последующим нарушением ее функции. Старение связано с анатомическими и функциональными изменениями в сосудистой стенке артерий, включая расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий и повышение жесткости артерий.

К перечисленным структурным изменениям следует добавить и ряд функциональных: наблюдается формирование дисфункции эндотелия, и в связи с этим уменьшается биодоступность NO и эндотелийзависимое расслабление сосудов.

Основными признаками старения эндотелия следует считать развитие его дисфункции и повышение проницаемости. Отмечается появление большого количества клеток с полиплоидными ядрами, нарушение в организации и единстве цитоскелета, выработка биомаркера старения Р-галактозидазы, экспрессия ингибиторов клеточного цикла. Возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-I, что способствует тромбообразованию. Увеличивается выработка сосудосуживающих факторов, таких как ангиотензин II и эндотелин, при падении секреции сосудорасширяющих – NO, простаглицлина.

Синтез оксида азота уменьшается с увеличением возраста в связи с нарушением структуры эндотелия: вместо плотного ряда клеток фиксируются свободные от них участки (фенестрация), особенно выраженные в местах ветвления артерий, уменьшается выработка их предшественников костным мозгом. Поэтому с возрастом усиливаются вазоконстрикторные реакции, даже ацетилхолин может вызвать сужение сосуда. Кроме того, в формирующихся атеросклеротических бляшках вырабатывается повышенное количество супероксидных радикалов, которые, несмотря на нормальный уровень секреции NO, стимулируют синтез индуцибельной NO-синтазы, за счет чего происходит окисление оксида азота с образованием пероксинитрита, что ведет к усугублению оксидативного стресса [21, 22].

Несколько лет назад было показано, что сосудистое старение ускоряется на фоне снижения уровня половых гормонов. У женщин в постменопаузе при сниженном уровне эстрогена отмечался непропорциональный рост пульсового артериального давления (ПАД) – суррогатного маркера артериальной жесткости [23].

Влияние курения на эндотелий

Учитывая, что в России на сегодняшний день курят более 30% женщин, важно отметить, что, со-

ласно данным Фремингемского исследования, почти каждый второй случай внезапной коронарной смерти у женщин связан с табакокурением [24].

Исследование, проведенное среди молодых женщин (16–44 лет), показало, что при курении от 3 до 6 сигарет в день риск смерти от ИМ у них увеличивался вдвое. Для женщин и мужчин, выкуривающих 20 сигарет в день, риск заболеть ИМ увеличивался в 6 и в 3 раза соответственно по сравнению с некурящими. В то же время, мета-анализ когортных исследований, охвативший 12 исследований, проведенных в 6 странах с 1949 по 1988 гг., показал, что прекращение курения позволяет снизить риск смерти после перенесенного ИМ в среднем вдвое [25].

Вредное влияние курения обусловлено входящими в состав табачного дыма компонентами, такими, как никотин, угарный газ, табачный деготь, бензол, сероводород, аммиак, оксид азота, окись углерода, ацетон, ацетальдегид, формальдегид, фенол, нитрозамины, акрилонитрил, полоний, мышьяк.

Под действием поступающего извне с табачным дымом оксида азота эндогенный его синтез в тканях уменьшается, что приводит к сужению сосудов и дыхательных путей. Существуют доказательства того, что курение вызывает нарушение эндотелия как на морфологическом, так и на биохимическом уровне. На *рис. 1* описаны основные эффекты компонентов табачного дыма и их пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему, приводящее в итоге к фатальным исходам [26].

Доказано, что курение способствует развитию окислительного оксидативного стресса, который проявляется активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с увеличением содержания в крови окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением фермента параоксоназы, защищающей липопротеиды от окислительной модификации. Вследствие структурного повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма нарушается эндотелийзависимая вазодилатация периферических и коронарных артерий. В ряде исследований доказано, что табакокурение вызывает рост маркеров воспаления: провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, гомоцистеина, вследствие чего происходит повреждение стенок имеющих нормальный просвет артерий (*рис. 2*).

Взаимосвязь курения табака и ЭД в системных артериях была доказана в 90-е годы прошлого века. Celermajer и соавт. определили, что курение сигарет, и даже пассивное курение, способны ослабить

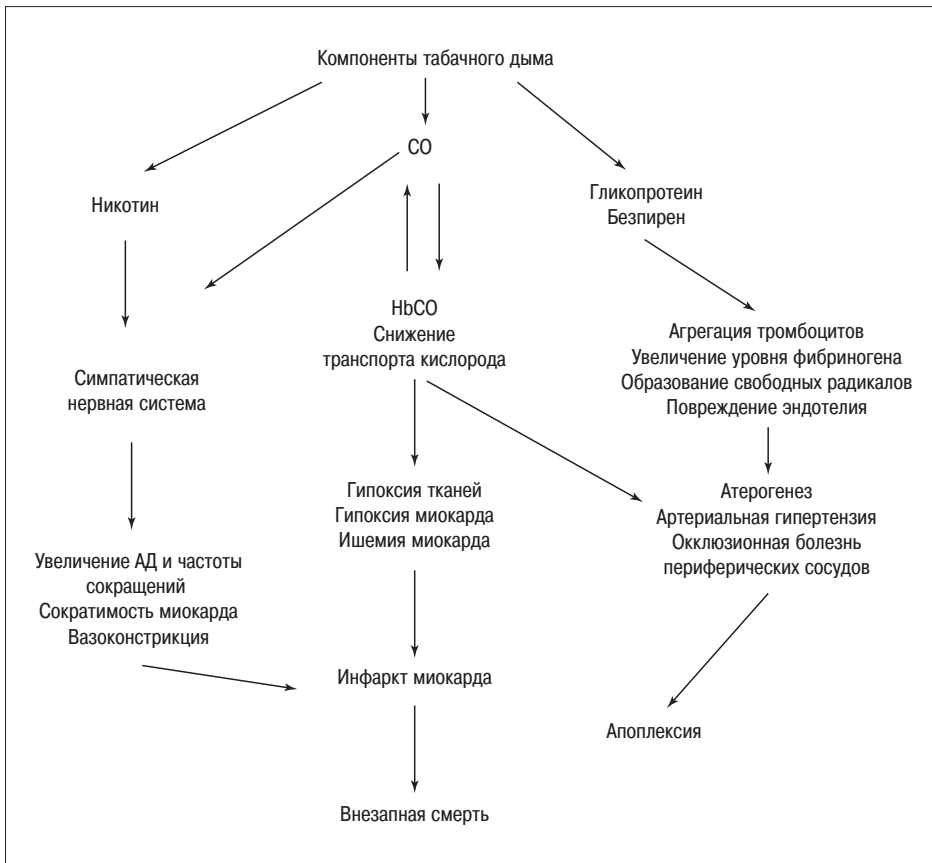


Рисунок 1. Влияние веществ сигаретного дыма на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы [26]

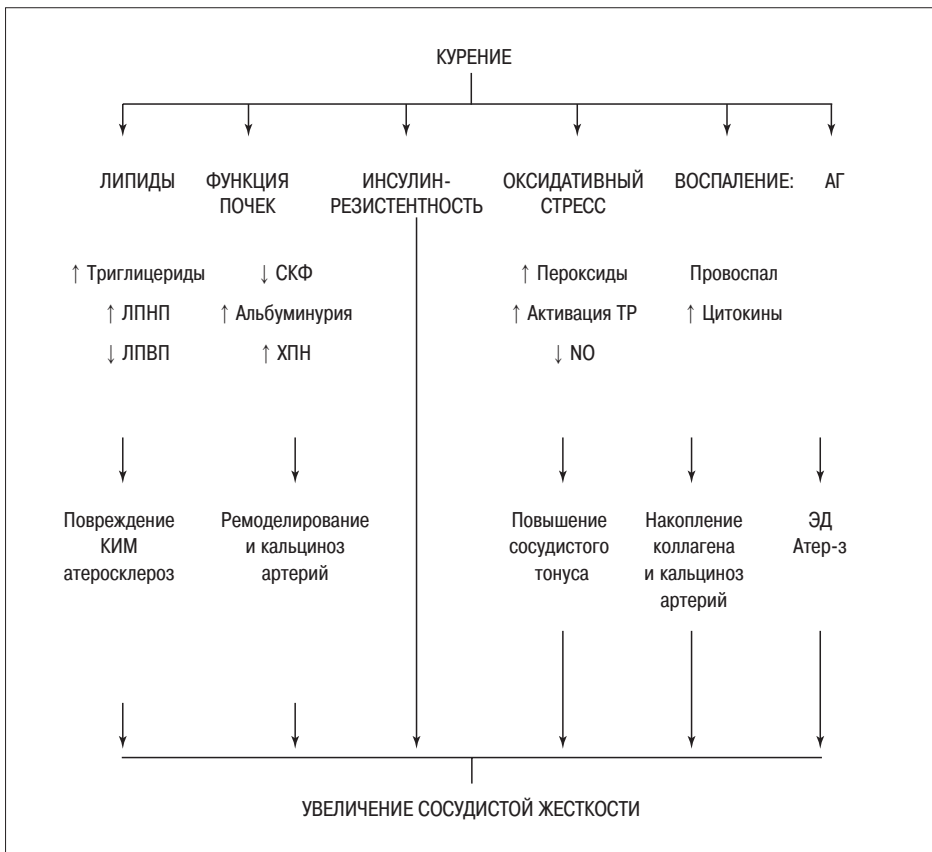


Рисунок 2. Влияние курения на сосуды артериального типа.

эндотелиальную функцию у здоровых взрослых, была выявлена обратная связь между эндотелийзависимой вазодилатацией и курением у 200 бессимптомных молодых исследуемых. Было показано, что степень влияния курения на эндотелий прямо пропорциональна тяжести курения, измеряемой по количеству выкуренных сигарет в сутки [27].

При исследовании эндотелиальной функции у женщин с сохраненной менструальной функцией Nicoline Jochmann с соавт. с помощью ультразвукового метода показали, что она значительно ослабевает у курящих женщин в середине лютеиновой фазы, тогда как у некурящих женщин эндотелийзависимая вазодилатация увеличивается вместе с возрастающими уровнями эстрадиола во время фолликулярной фазы и затем повышается снова во время лютеиновой фазы. Во время менструации эндотелиальная функция почти идентична у курящих и некурящих женщин. При исследовании уровня эстрадиола в сыворотке крови у курящих женщин выявили снижение уровня эстрадиола по сравнению с некурящими, что, возможно, может служить частичным объяснением снижения эндотелиальной функции [28].

Гарсия-Фернандес с соавт. показали, что даже кратковременное воздействие табачного дыма способно запускать и ускорять процессы ремоделирования ССС: выкуривание 1 сигареты в день приводит к явной депрессии эндотелийзависимой вазодилатации, независимо от фазы менструального цикла [29]. В

свою очередь, нарушение функционирования эндотелия может привести к дисбалансу системы гемостаза, что может иметь отношение к патогенному влиянию курения на развитие атеротромбозов [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время на врачебном сообществе лежат задачи по выявлению факторов риска, профилактике и лечению ССЗ у женщин, в том числе у женщин постменопаузального возраста, составляющих значительную долю населения Российской Федерации.

С целью улучшения качества жизни и выживаемости женщин в процессе старения в 2014 г. в России был опубликован документ под названием «Индивидуальный подход к профилактике социально-значимых заболеваний у женщин в разных возрастных периодах жизни», где описаны алгоритмы обследования и лечения женщин в зависимости от возраста и факторов риска.

Женщинам молодого и среднего возраста с множественными факторами риска рекомендуется проведение оценки эндотелиальной функции, что позволит проводить адекватную медикаментозную профилактику, направленную на улучшение состояния эндотелия и замедление атерогенеза, оценить прогноз развития ССЗ.

Литература

1. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Факторы развития и прогрессирования кардиоренальных осложнений у женщин. *Терапевтический архив*. 2013, 6: 85–9.
2. Мясоедова В.А., Карагодин В.П., Нейфельд И.В. и др. Механизмы половых различий при атеросклерозе. *Фундаментальные науки и практика*. 2010, 1(4): 51–9.
3. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. et al. Menopause and coronary heart disease. *The Framingham study*. *Ann. Intern. Med.* 1978; 89(2): 157–61.
4. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система. *Медицинский совет*. 2011; 3–4: 40–5.
5. Юренева С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II. *Акушерство и гинекология*. 2014, 4: 17–24.
6. Wilk G., Osmenda G., Matusik P. et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis. *Published online*: 2013, September 11.
7. Figtree G.A., Guzik T., Robinson B.G. et al. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial-dependent vasodilation. *International journal of cardiology* 2010/8/20; 143(2): 207–8.
8. Palmieri D., Perego P., Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF- α -induced endothelial dysfunction. *Angiology* 2014 Jan; 65(1): 17–21.
9. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция и ее коррекция эстрогенами. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72 (6): 57–9.
10. Hashimoto T., Akishita M., Eto M. et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*. 1995; 92: 3431–5.
11. Ho JY-P., Chen M-J., Sheu WH-H. et al. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2715–20.
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24 (2): 471–6.
13. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280: 605–13.
14. Gabriel S.R., Carmona L., Roque M. et al. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2):CD002229.
15. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321–33.
16. Writing Gro17up for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *JAMA* 1995, 273: 199–208.
17. Heinemann K., Assmann A., Dinger J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2012; 21(Suppl.3): 365.
18. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L., et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ* 2012; 345: 6409.
19. Артымук Н.В. Пострелиз 14-го Международного конгресса по менопаузе, Канкун, Мексика, 1–4 мая 2014 г. *Гинекология*. 2014, 4: 53–7.
20. Kronos Longevity Research Institute. Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women: Initial findings of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Press release dated 3 October 2012*.

21. Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: Основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(4): 93–100.
22. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц. и др. Эндотелий. Функция и дисфункция. Монография. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.
23. Staessen J., Vulpitt C.J., Fagard R. et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens.* 1989; 3: 427–33.
24. Prescott E., Scharling H., Osler M. et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol. Community Health.* 2002; 56(9): 702–6.
25. Kannel W.B., McGee D.L., Castelly W.P. Latest prospective on cigarette smoking and coronary heart disease. The Framingham Study. *J Cardiac Rehabilitation.* 1984; 4: 267.
26. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2003; 2: 44–50.
27. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation.* 1993; 88: 2149–55.
28. Jochmann N., Müller S., Kuhn C. et al. Chronic smoking prevents amelioration of endothelial function in the course of the menstrual cycle. *Circ J.* 2009 Mar; 73(3): 568–72.
29. Garcia-Fernandez R., Perez-Velasco J.G. et al. Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking. *Clin Cardiol.* 2004; 27(2): 71–3.
30. Cacciola R.R., Guarino F., Polosa R. Relevance of endothelial-haemostatic dysfunction in cigarette smoking. *Curr Med Chem.* 2007; 14: 1887–92.
5. Jureneva S.V., Il'ina L. N. Aging of the reproduction system of the women: from theory to practice. Part II. *Obstetrics and gynaecology.* 2014, 4: 17–24
6. Wilk G., Osmenda G., Matusik P. et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis. Published online: 2013, September 11.
7. Figtree G.A., Guzik T., Robinson B.G. et al. Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial-dependent vasodilation. *International journal of cardiology* 2010/8/20, 143(2): 207–8.
8. Palmieri D., Perego P., Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF- α -induced endothelial dysfunction. *Angiology.* 2014 Jan; 65(1): 17–21.
9. Tyurencov I.N., Voroncov A.V., Robertus A.I. Deficiency of sexual hormones, endothelial disfunction and it's correction by estrogens. *Experimental and clinical pharmacology.* 2009; 72 (6): 57–9.
10. Hashimoto T., Akishita M., Eto M. et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation.* 1995; 92: 3431–5.
11. Ho JY-P., Chen M-J., Sheu WH-H. et al. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hausal women. Hum Reprod.* 2006; 21: 2715–20.
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(2): 471–6.
13. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998; 280: 605–13.
14. Gabriel S.R., Carmona L., Roque M. et al. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD002229.
15. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321–33.
16. Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *JAMA.* 1995, 273: 199–208.
17. Heinemann K., Assmann A., Dinger J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2012; 21(Suppl.3): 365.

References

1. Chicherina E.N., Padiganova A.V. Factors of the development and making progress cardiorenal complications at the women. *Therapeutic archive.* 2013, 6: 85–89
2. Mjasoedova V.A., Karagodin V.P., Neifeld I.V. Mechanisms of sexual differences during the atherosclerosis. *Fundamental sciences and practice.* 2010, 1(4): 51–9.
3. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham study//*Ann. Intern. Med.* 1978; 89(2): 157–61.
4. Smetnic V.P., Smetnic A.A. Female's sexual hormones and cardiovascular system. *Medical association.* 2011; 3–4: 40–45.

18. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ* 2012; 345: 6409.
19. Artymuk N.V. Postreliz of the 14 th international congress on the menopause, Cancun, Mexico.
20. Kronos Longevity Research Institute. Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women: Initial findings of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). Press release dated 3 October 2012.
21. Stragesco I.D., Akasheva D.U., Dudinscaya E.N., Tkacheva O.N. Aging of the vessel: main signs and mechanisms. Therapy and prevention of cardiovascular diseases. 2012; 11(4): 93–100.
22. Lupinskaya Z.A., Zarifyan A.G., Gurovich T.C. and others. Endothelium. Endothelial function and dysfunction. Monograph. Bishkek: KRSU. 2008. 373 с.
23. Staessen J., Bulpitt C.J., Fagard R. et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989; 3: 427–33.
24. Prescott E., Scharling H., Osler M. et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol. Community Health*. 2002; 56(9): 702–6.
25. Kannel W.B., McGee D.L., Castelly W.P. Latest prospective on cigarette smoking and coronary heart disease. The Framingham Study//*J Cardiac Rehabilitation*. 1984; 4: 267.
26. Chuchalin A.G., Sakharov G.M., Antonov N.S. and others. Combined therapy of tobacco dependence and prevention of an obstructive chronic illness of the lungs caused by smoking. *Prevention of the diseases and strengthening health*. 2003; 2: 44–50.
27. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88: 2149–55.
28. Jochmann N., Müller S., Kuhn C. et al. Chronic smoking prevents amelioration of endothelial function in the course of the menstrual cycle. *Circ J*. 2009 Mar; 73(3): 568–72.
29. Garcia-Fernandez R., Perez-Velasco J.G. et al. Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking. *Clin Cardiol*. 2004; 27(2): 71–3.
30. Cacciola R.R., Guarino F., Polosa R. Relevance of endothelial-haemostatic dysfunction in cigarette smoking. *Curr Med Chem*. 2007; 14: 1887–92.

Статья поступила 05.03.2015. Принята к печати 15.06.2015.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

Н.А. Шнайдер, И.В. Демко, О.В. Алексеева, М.М. Петрова, Е.А. Кантимирова, И.Г. Строцкая, С.К. Дюжаков

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) является наиболее распространенным типом апноэ сна и обусловлен обструкцией верхних дыхательных путей. Он характеризуется повторяющимися паузами в дыхании во время сна, несмотря на усилия дыхательных мышц, и, как правило, связан с уменьшением насыщения крови кислородом. В настоящее время известно много внешних факторов риска СОАГС, но риск развития СОАГС, вероятно, также имеет генетический компонент. Необходимо более глубокое понимание вклада генетических факторов в развитие СОАГС. В статье приведен обзор исследований по изучению его генетической основы.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, гипопноэ, генетика, фенотип, генотип, фактор риска, обзор.

Phenotypic and genotypic risk factors for obstructive sleep apnea/hypopnea

N.A. Shnyder, I.V. Demko, O.V. Alekseeva, M.M. Petrova, E.A. Kantimirova, I.G. Strotskaya, S.K. Diuzhakov
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

***Purpose.** Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) is the most common type of sleep apnea and is caused by obstruction of the upper airway. It is characterized by repetitive pauses in breathing during sleep, despite the effort to breathe, and is usually associated with a reduction in blood oxygen saturation. Currently, there are many external risk factors of OSAHS, but OSAHS also appears to have a genetic component. We must have a better understanding of genetic contributions to the development of OSAHS by reviewing studies on its genetic basis.*

Key words: obstructive sleep apnea, hypopnea, genetics, phenotype, genotype, risk factor, review.

Дефиниция

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во

время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и дневной сонливости. Храп определяют как звуковой феномен, возникающий при биении друг о друга мягких структур

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Алексеева Ольга Владимировна, врач терапевт-сомнолог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии с курсом семейной медицины ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Кантимирова Елена Анатольевна, к.м.н., врач терапевт-сомнолог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Строцкая Ирина Геннадьевна, студентка 6 курса лечебного ф-та, СНО кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Дюжаков Сергей Кириллович, студент 4 курса лечебного ф-та, СНО кафедры оториноларингологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

глотки на фоне прохождения струи воздуха через суженные дыхательные пути, а единичный эпизод обструктивного апноэ определяется как снижение респираторного потока при сохранном дыхательном усилии не менее чем на 50% от исходного уровня, длительностью не менее 10 с, сопровождающееся падением кислородной сатурации периферического кровотока на 4% или более. Под гипопноэ понимают снижение респираторного потока воздуха не менее чем на 30%, при длительности эпизода не менее 10 с и снижении кислородного насыщения крови минимум на 4% [1]. Выделяют 3 степени тяжести СОАГС в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), представленные в *таблице 1*. Количество эпизодов апноэ-гипопноэ в час может колебаться от 5 при легких формах СОАГС до 30 и более при тяжелом варианте синдрома, что имеет важную роль в отношении определения лечебной тактики и прогнозирования исхода заболевания [3].

Впервые интерес к СОАГС появился после описания в 1889 г. R. Catton клинического случая пациента, у которого после значительной прибавки в весе появилась выраженная дневная сонливость, феномен храпа и остановки дыхания во сне [4]. С тех пор в медицине прочно укрепилось понятие «синдрома Пиквика» (по названию романа Ч. Диккенса «Записки Пиквикского клуба», в котором образ одного из героев совпадал с описанием пациента, данного R. Catton). В 1965 г. H. Gastaut и соавт. впервые опубликовали статью о синдроме апноэ во сне [5]. В 1967 г. Jung и Kuhl впервые выделили из синдрома Пиквика патологический симптомокомплекс, основным проявлением которого служат регулярные эпизоды ночных асфиксических состояний [6]. Широкое обсуждение нару-

шений дыхания во время сна начинается в медицинской периодике с 70-х гг. XX в. [3]. Столь пристальное внимание к этой патологии обусловлено высокой ее распространенностью среди населения [7]. За прошедшие десятилетия медицина сна, благодаря многочисленным исследованиям и совершенствованию техники, далеко продвинулась не только в понимании патофизиологических основ нарушения дыхания во сне, но и в лечении этих расстройств [2], однако вопросы генетики СОАГС далеки от разрешения.

Эпидемиология и факторы риска СОАГС

СОАГС является распространенной патологией и регистрируется в любом возрасте, в том числе у детей. Результаты крупномасштабных зарубежных популяционных исследований показали, что распространенность СОАГС составляет 5–7% от всего населения в возрасте старше 30 лет. СОАГС тяжелой степени страдают около 1–2% из указанной группы лиц [8, 9]. В Российской Федерации распространенность СОАГС составляет от 10% среди женщин до 30% среди мужчин [10].

В целом, распространенность СОАГС в популяции составляет от 1 до 13%, при этом цифры сильно разнятся по группам населения, странам и по возрасту. По данным ВОЗ, СОАГС регистрируется в средней возрастной группе у 4% мужчин и 2% женщин, что близко к распространенности сахарного диабета и вдвое превышает частоту встречаемости тяжелой бронхиальной астмы. В связи с тенденцией современного общества к увеличению массы тела и возрастанию доли пожилых людей, по прогнозам ВОЗ, ожидается рост заболеваемости СОАГС. Типичный пациент, страдающий апноэ сна, — мужчина старше 35 лет или женщина в перио-

Таблица 1

Характеристика СОАГС по степени тяжести

Степень тяжести СОАГС	Индекс апноэ/гипопноэ сна	Сатурация кислорода	Дневная сонливость
Легкая	5–15 в час	Средняя сатурация не менее 90% Максимальная десатурация не ниже 85%	Неконтролируемая сонливость во время нагрузки, не требующей высокой концентрации внимания. ШСЭ* <12
Средняя	16–30 в час	Средняя сатурация не менее 90% Максимальная десатурация не ниже 70%	Неконтролируемая сонливость или задремывания во время деятельности, требующей некоторой концентрации внимания. ШСЭ = 13–17
Тяжелая	Более 30 в час	Средняя сатурация менее 90% Максимальная десатурация ниже 70%	Неконтролируемая сонливость или задремывания во время деятельности, требующей высокой концентрации внимания. ШСЭ = 18–24

Примечание. * — шкала дневной сонливости Эпворт.

де постменопаузы. Пик заболеваемости среди мужчин приходится на возраст 50–59 лет, при этом соотношение тяжелых форм к среднетяжелым и легким соответствует приблизительно 1:3:6. Среди храпящих людей СОАГС страдают от 10 до 20%, а у пациентов с СОАГС в 86% случаев регистрируется храп [2].

К возникновению СОАГС предрасполагает любое состояние, приводящее к уменьшению просвета верхних дыхательных путей на уровне глотки и снижению тонуса глоточных мышц во время сна. Основными факторами риска развития СОАГС являются ожирение, пол, возраст, национальность, семейный анамнез и наследственная предрасположенность, черепно-лицевая патология, курение и др. [11].

Ожирение

Одним из факторов риска СОАГС у взрослых и детей является ожирение [12]. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 29 кг/м² (ожирение 1-й степени и выше), вероятность наличия СОАГС в 8–12 раз выше, чем у пациентов без ожирения [13]. Более 60% пациентов с ожирением 3-й степени (ИМТ > 40 кг/м²) страдают тяжелой формой СОАГС [14]. При этом ведущая роль принадлежит отложению жира в области глотки, поэтому окружность шеи является одним из значимых факторов риска развития СОАГС [15]. В целом, развитие нарушений дыхания во сне при ожирении связывают с множеством факторов, основными из которых являются анатомическое сужение верхних дыхательных путей из-за отложения жира в латеральных глоточных карманах, изменение эластических свойств стенок глотки за счет их жировой инфильтрации. Также весомый вклад вносят изменения костных и мягкотканевых структур (увеличение окружности шеи, увеличенный гипотоничный язык, назальная обструкция и др.), которые приводят к повышению способности верхних дыхательных путей к коллапсу. Уменьшение легочного объема во время сна и увеличение нагрузки на диафрагму вследствие наличия абдоминального ожирения вносят дополнительный вклад в формирование периодического спадения верхних дыхательных путей и возникновение эпизодов их обструкции.

Пол

Общеизвестно, что СОАГС чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Средняя распространенность СОАГС у женщин составляет 9%, а у мужчин – 24% [16, 17, 18]. С увеличением возраста увеличивается и распространенность данной патологии в популяции. Так, у лиц старше 60 лет частота встре-

чаемости СОАГС значительно возрастает и достигает 30% у мужчин и 20% у женщин [19]. В 2005 г. в Висконсинском исследовании нарушений сна получены интересные данные. Показано, что у женщин с умеренной и тяжелой формой СОАГС не диагностируется более чем в 90%, что связано с атипичной симптоматикой [20]. В то время как мужчины предъявляют типичные жалобы на громкий храп, остановки дыхания во время сна и чрезмерную дневную сонливость, женщины чаще предъявляют жалобы на атипичные симптомы, включая бессонницу (поверхностный и неэффективный сон с частыми пробуждениями), утреннюю головную боль напряжения, состояние хронической усталости, сниженный фон настроения, снижение либидо [21, 22, 23]. Одна треть женщин с индексом массы тела более 30 кг/м² имеют бессимптомный СОАГС, при этом выявлена корреляция между индексом апноэ/гипопноэ и индексом массы тела [24]. Vixler E.O. и соавт. (2009) показали низкую распространенность СОАГС у женщин до менопаузы (0,6%) [25], но в постменопаузе резкое снижение уровня прогестерона приводит к снижению фарингеального мышечного тонуса [26]. У женщин в постменопаузе, но получающих заместительную гормональную терапию, частота СОАГС также была низкой и составила 0,5% по сравнению с женщинами в постменопаузе, не получающими заместительную гормональную терапию (2,7%) [27].

Национальность

Несколько исследователей предположили, что характерные отличительные особенности челюстно-лицевой морфологии у представителей различных расовых и этнических групп могут способствовать повышению показателя распространенности и степени тяжести СОАГС в этих группах. Так, S. Ancoli-Israel и соавт. продемонстрировали, что у афро-американцев мужской пол, пожилой возраст и повышенный ИМТ были независимыми факторами риска дыхательных нарушений [19]. Результаты энцефалометрических измерений у жителей Азии и Европы с СОАГС показали, что параметры мягких тканей у азиатских мужчин сопоставимы с параметрами мягких тканей европейцев, в то время как костные структуры, в том числе верхняя и нижняя челюсти, значительно отличаются: азиатские мужчины имеют укороченное основание и более острый угол основания черепа [28]. Также у жителей Азии меньше щитоподбородочное расстояние, более крутая тироментальная плоскость, чем у европейцев со схожими параметрами ИМТ и окружности шеи [29]. Морфология черепно-лицевой

анатомии в патогенезе СОАГС у азиатов по сравнению с другими расовыми группами является более сильным фактором риска по сравнению с ожирением [30]. Особенности строения костей черепа наследуются потомками от родителей. Многочисленные исследования показали тенденцию к более высокой частоте встречаемости СОАГС в семьях с отягощенным анамнезом по данному заболеванию. Риск развития СОАГС был тем выше, чем больше родственников в родословной страдали СОАГС. Наследственный фактор имеет место в 30–35% всех случаев СОАГС. При этом черепно-лицевая дисморфия, включающая в себя особенности строения твердых и мягких тканей носоглотки и ротоглотки, носовую обструкцию, представляет один из механизмов влияния генетики на СОАГС [31, 32, 33]. К структурным особенностям черепно-лицевой морфологии, которые были описаны у пациентов с СОАГС, относят: значительно меньшие размеры основания черепа и более острый угол основания черепа, укорочение щитоподбородочного расстояния, макроглоссия (крупный язык), лимфоидную гипертрофию, увеличение нижней части лица, ретрогнатию (смещение нижней челюсти назад) и микрогнатию (недоразвитие нижней челюсти). Наследование челюстно-лицевой дисморфии, вероятно, объясняет некоторые случаи семейной агрегации СОАГС [34]. Кроме того, в патогенезе СОАГС может иметь место и генетическая предрасположенность к функциональной дискоординации между сокращениями дилататорных мышц глотки и мышц диафрагмы.

Возраст

СОАГС наблюдается во всех возрастных группах, от новорожденных до подростков, с пиком, который приходится на возраст от 2 до 8 лет [35]. У недоношенных детей риск заболеть СОАГС выше в 3–5 раз. Точно так же более высокий риск СОАГС (в 4–6 раз) в афро-американской популяции. В отличие от взрослых, где чаще заболевают мужчины, у детей отмечается примерно одинаковая распространенность СОАГС среди мальчиков и девочек. Основными причинами формирования СОАГС у детей являются аденотонзиллярная гипертрофия, челюстно-лицевая дисморфия и ожирение. Важную роль играет аллергический ринит, который рассматривается как самостоятельный фактор риска СОАГС у детей [36]. К другим известным факторам риска относятся повышенное сопротивление в области носа (хоанальный стеноз, смещение носовой перегородки), орофаринкс или гипофаринкс. При некоторых наследственных (монокенных и хромосомных) болезнях риск СОАГС вы-

ше, чем в среднем по популяции. Например, высокая частота СОАГС у детей с мукополисахаридозами [37]. Частота встречаемости СОАГС у детей с синдромом Дауна составляет 70%. Отягощенный семейный анамнез по СОАГС также повышает риск его развития в последующих поколениях — у детей и подростков. Американская ассоциация педиатрии (ААП) рекомендует проводить скрининг на СОАГС у всех детей с храпом, но, несмотря на эти рекомендации, не все педиатры проводят такой скрининг, что объясняет неуточненные до настоящего времени показатели распространенности СОАГС в детской популяции.

Нарушение дыхания во сне широко распространено среди пожилых людей, хотя храп у них отмечается реже, чем у лиц среднего возраста. Частота выявления СОАГС у людей старше 65 лет увеличивается на 20–40% по сравнению с молодыми взрослыми [38]. У каждого четвертого среди лиц старше 65 лет индекс апноэ превышает 10, при этом классические клинические симптомы апноэ сна у пожилых людей встречаются реже, чем у людей среднего возраста (в 0,5–1% случаев) [2].

Курение

В исследовании D. Wetter и соавт. показано, что пациентов с СОАГС среди курящих больше, чем среди некурящих (35% против 18%). В целом, курильщики имеют значительно больший риск нарушения дыхания во сне по сравнению с некурящими [39]. Курение ведет к изменению слизистой оболочки дыхательных путей, в частности, к ее отеку в ночное время, что облегчает развитие остановок дыхания. Этот феномен исчезает при прекращении курения, также элиминация монооксида углерода из крови приводит к лучшей оксигенации крови в ночное время [40, 41]

Промежуточный фенотип и определяющий его генотип

Существует все больше доказательств, что генетические факторы влияют на развитие СОАГС. В ряде случаев это патологическое состояние явно генетически детерминировано. Взаимодействие генов, которые влияют на ожирение, черепно-лицевую морфологию, возникновение дыхательных расстройств, дневную сонливость, могут воздействовать на экспрессию предрасположенности к СОАГС при «благоприятных» внешних факторах, в связи с чем СОАГС следует рассматривать как мультифакторное (полигенное) наследственное заболевание. В целом, около 35–40% всех случаев СОАГС можно объяснить генетическими факторами [42]. Так, ряд исследователей полагают, что наличие в семье родственников первой степени

родства, страдающих СОАГС, повышает риск развития этого заболевания у пробанда более чем в 2 раза по сравнению со среднепопуляционным [43]. Зная вклад генетических факторов в развитие СОАГС, клиницисту (терапевту, неврологу, сомнологу) проще понять патогенез этого сложного заболевания, которое может быть самостоятельной нозологией или частью более крупного синдрома, связанного с дыхательной, сердечно-сосудистой или эндокринной дисфункцией. Выявление генетических вариантов, связанных с увеличением риска СОАГС, должно привести к снижению заболеваемости, своевременной диагностике и лечению на ранних стадиях развития заболевания. Гены могут увеличивать риск развития СОАГС, по крайней мере, по четырем промежуточным путям патогенеза: 1) ожирение и метаболический синдром [42, 44]; 2) черепно-лицевая морфология [45]; 3) вентиляционный контроль и возникновение дыхательных расстройств [46]; 4) контроль сна и циркадианных ритмов сон-бодрствование [47]. Идентификация генов, которые определяют эти промежуточные фенотипы, очень важна, так как гены, predisposing к этим состояниям, могут быть решающими и в формировании СОАГС [48].

В настоящее время существуют два основных подхода к проведению молекулярно-генетического исследования СОАГС: анализ генетических ассоциаций и линкадный анализ. Анализ генетических ассоциаций (исследование однонуклеотидных полиморфизмов – ОНП) в генах-кандидатах является ведущим подходом при изучении роли генетической составляющей в патогенезе мультифакторных заболеваний человека, при которых важнейшим фактором наследственной предрасположенности является совокупное действие комплекса генов, определяющих характер ключевых биохимических и иммунологических процессов в организме (особенности метаболизма, характер иммунного ответа, эффективность энергетических реакций и т.д.). Вычленение из общего «генетического фона» наиболее значимых «кандидатных» генов, оказывающих наиболее существенное влияние на вероятность развития СОАГС, и составляет сущность анализа ассоциаций [49]. В исследованиях такого типа обычно сравнивают геномы группы людей с СОАГС с геномами контрольной группы, включающей в себя аналогичных по возрасту, полу и другим признакам здоровых людей. Материалом для исследования являются образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) каждого участника исследования. Если удается выявить варианты геномов (точнее, совокупность аллелей),

которые значимо чаще встречаются у людей с СОАГС, то говорят, что такой вариант связан, или ассоциирован, с болезнью. В отличие от методов, которые проверяют один или несколько конкретных участков генома, полногеномный поиск ассоциаций использует полную последовательность ДНК. Следует отметить, что этот подход к исследованиям не выявляет мутации, ставшие причиной СОАГС, а только более или менее значительную корреляцию с заболеванием или другим признаком. Если при сравнении те или иные аллели генов встречаются у людей с исследуемым фенотипом СОАГС значимо чаще, чем с другим фенотипом, то есть основания предполагать, что именно эти аллели ответственны за проявление этого фенотипа. Исследования мощности статистических тестов, применяемых для полногеномного поиска ассоциаций, показали, что этот способ лучше, чем другие, такие как исследование сцепления, подходит для обнаружения слабых генетических эффектов. Линкадный анализ – метод генетического картирования, основанный на прослеживании ко-сегрегации генов или генетических маркеров при передаче от родителей к потомкам в ряду поколений. Анализ сцепления представляет собой проверку наблюдаемой картины сегрегации признаков и генетических маркеров в родословной на соответствие определенной модели наследования. При этом рассчитываются вероятности «за» и «против» сцепления в данной семье [43].

В целом, ОНП являются наиболее распространенным типом полиморфизма в геноме человека, они позволяют точно выявить генетический маркер без предварительного знания гена-кандидата. Гены-кандидаты, ответственные за развитие СОАГС, в настоящее время находятся в процессе изучения (табл. 2).

Так, по данным исследования L.J. Palmer и соавт. [50], при скрининге генома пациентов с целью для выявления ассоциаций между ожирением и СОАГС показана роль нескольких генов-кандидатов на хромосомах 1p, 2p, 19p, ассоциированных с высоким ИАГ. На хромосомах 2q, 7q и 12q установлено наличие локусов, ассоциированных с высоким ИМТ. Однако после поправки на ИМТ только гены-кандидаты локусов на хромосомах 2p и 19p оказались ассоциированными с ИАГ. В то же время в исследованиях генома в афро-американских родословных выявлен только один ген на хромосоме 8q, ассоциированный с ИАГ после корректировки на ИМТ [51].

Одно из проведенных международных эпидемиологических исследований показало статисти-

Основные гены предрасположенности к развитию СОАГС

Фенотип	Кандидатный ген, кодирующий белок или фермент
Ожирение	<i>FTO</i> , ген рецептора 4 меланокортина, ген лептина, ген промеланокортина, ген меланоцистстимулирующего гормона, ген нейропептидазы Y, ген прогормон конвертазы, ген рецептора нейротрофического фактора TrkB, ген инсулинподобного фактора роста, ген глюкокиназы, ген аденозидеаминаза, ген фактора некроза опухоли α , ген глюкозо-регулируемого протеина, белок Агути (ASIP), ген β -адренорецептора, ген карбоксипептидазы E, ген резистина, ген грелина, ген адипонектина, ген транспортера гамма-аминомасляной кислоты, ген НАДФ-Н-оксидазы
Челюстно-лицевая морфология	Гомеобоксные гены класса 1, ген рецептора гормона роста, ген эндотеллина-1, ген коллагенов 1 и 2 типа, ген фактора некроза опухоли α
Вентиляционный контроль	<i>RET</i> протоонкогены, <i>PHOX2B</i> , <i>HLADQB1*0602</i> , <i>HOX11L2</i> , <i>KROX 20</i> , ген рецептора тирозинкиназы, ген нейротрофического фактора роста (NGF), ген мозгового нейротрофического фактора роста (BDNF), ген глия-производного нейротрофического фактора роста (GDNF), ген тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ген нейротрофического фактора 4, ген синтазы окиси азота (eNOS), ген рецептора ацетилхолина, ген дофаминергического рецептора, ген субстанции P, ген глутаминтранспептидазы, ген эндотелина 1, ген эндотелина 3, ген лептина, <i>EN 1</i> , <i>GSH 2</i> , ген серотонинового рецептора (<i>5-HT2A</i>)
Сон и контроль за циркадными ритмами	Ген орексина, ген фактора некроза опухоли α , ген лептина, ген рецептора меланокортина 4, ген аденозиндеаминазы

Примечание: *FTO* – ген, ассоциированный с жировой массой (fat mass and obesity associated); TrkB – В-киназа тропомиозинового рецептора (Tyrosine kinase receptor); NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФоН); *RET* – rearranged during transfection; *PHOX2B* – Paired-like home box 2b, HLA – человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leucocyte Antigen); *EN 1* – Home box protein engrailed-1 gene, *GSH 2* – глутатион-синтетаза 2 (glutathion synthetase 2), *5-HT2A* – серотониновый рецептор 2 A (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A).

чески значимую взаимосвязь между носительством аллеля эпсилон-4 белка АРОЕ, участвующего в развитии болезни Альцгеймера и сердечно-сосудистых заболеваний, и наличием СОАГС у пациентов среднего возраста [52]. Другое исследование продемонстрировало, что различные генетические варианты гена IL-6, кодирующего провоспалительный цитокин – интерлейкин 6 (ИЛ-6), особенно носительство высокопродуцирующего аллеля С, могут способствовать развитию СОАГС даже у пациентов без избытка массы тела [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные результаты проведенных молекулярно-генетических исследований могут отражать гендерную и этническую неоднородность СОАГС, объясняться различиями в экологических воздействиях, влиянием генетических детерминант СОАГС и ожирения, а также другими факторами, нуждающимися в дальнейшем изучении. За последние два десятилетия значительно возросли наши знания по проблеме СОАГС как у детей, так и у взрослых, что привело к улучшению диагностики и лечения СОАГС. Последствия нарушений дыхания во сне могут быть разрушительными и не должны недооцениваться. Снижение кислородной сатурации крови, вызываемое нарушением дыхания во сне,

приводит к многочисленным проявлениям со стороны всех систем органов. На сегодняшний день не существует способов предупреждения заболевания. Следовательно, клиницисты и другие профессионалы здравоохранения должны поддерживать высокий уровень бдительности, особенно при отягощенном семейном анамнезе по СОАГС, выявлении промежуточных фенотипов СОАГС, детекции носительства мутаций в локусах генов-кандидатов, ответственных за предрасположенность к развитию СОАГС, помогая заболевшим людям и их семьям в поиске соответствующего способа лечения вместе со специалистом по нарушениям сна [54, 55, 56]. Учитывая широкую распространенность СОАГС и его социальную значимость, необходимо проводить его профилактику и диагностику. Борьба с СОАГС и его последствиями особенно важна, так как (в отличие от многих нозологических форм) адекватное лечение СОАГС способно не только снизить риск фатальных осложнений болезни, но и полностью устранить ее симптомы, проявляющиеся как в ночное, так и в дневное время суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in

- sleep apnea syndromes. *AmJRespirCareMed*. 1994; 150: 1738–45.
2. Тардов М.В. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (6): 415–9.
 3. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. *Эйдос Медиа: М.*, 2002: 310 с.
 4. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12 (1): 5–17.
 5. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 1965; 112 (6): 568–579.
 6. Jung R., Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *ProgrBrainRes*. 1967; 18: 141–59.
 7. Свиричев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне как медико-социальная проблема. *Артериальная гипертензия*. 2008; 14 (S1-2): 127–34.
 8. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T., et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J RespirCrit Care Med*. 1999; 159: 6024–7.
 9. Marin J.M., Gascon J.M., Carrizo S., Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *IntJEpidemiol*. 1997; 26: 381–386.
 10. Ротарь О.П., Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э. и др. Распространенность синдрома апноэ/гипопноэ во сне среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Бюлл. научн.-исслед. ин-та кардиологии им. В.А. Алмазова*. 2004; 2 (1): 91–4.
 11. Deegan P.C., McNicholas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1996; 9: 117–24.
 12. Полуэктов М.Г. Синдром обструктивных апноэ во сне: современные представления и роль. *Ожирение и метаболизм*. 2005; 1: 2–7.
 13. Christopher D.W.H., Crosby J.H., Mullins R.L., et al. Casecontrol study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000; 55: 736–40.
 14. Бузунов Р.В., Ерошина В.А. Зависимость тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа. *Терапевтический архив*. 2004; 76(3):59–62.
 15. Gami A.S., Caples S.M., Somers V.K. Obesity and odstructive sleep apnea. *EndocrinolMetab Clin North Amer*. 2003; 32: 869–94.
 16. Young T., Evans L., Finn L. et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997; 20: 705–6.
 17. Шульмин А.В., Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Мельников Г.Я. Дифференциальная диагностика синдрома обструктивного апноэ сна с криптогенной эпилепсией, качество жизни. *Сибирское медицинское обозрение*. 2008; 1 (49): 75–8.
 18. Колядич Ж.В., Макарина-Кибак Л.Э., Затолока Д.А., и др. Синдром обструктивного апноэ сна: половые различия. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2012; 4 (9): 49–54.
 19. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R., et al. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991; 14 (6): 486–95.
 20. Young T., Peppard P.E. Clinical presentation of OSAS: gender does matter. *Sleep*. 2005; 28: 293–5.
 21. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 893–900.
 22. Sheperdycky M.R., Banno K., Kryger M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005; 28: 309–14.
 23. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Алексеева О.В. Нарушения сна у женщин. *Проблемы женского здоровья*. 2014; 9 (4): 57–62.
 24. Richman R.M., Elliott L.M., Burns C.M. et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18: 173–7.
 25. Bixler E.O., Papaliaga M.N., Vgontzas A.N. et al. Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *J Sleep Res*. 2009; 18: 221–8.
 26. Freedman R.R, Roehrs T.A. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007; 14 (5): 826–9.
 27. Кузнецов Д.И., Кузнецова И.В. Синдром обструктивного апноэ во сне и менопаузальный переход. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (6): 18–24.
 28. Li K.K., Kushida C., Powell N.B., et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000; 110: 1689–93.
 29. Li K.K., Powell N.B., Kushida C., et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1999; 109: 1937–40.
 30. Liu Y., Lowe A.A., Zeng X., et al. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000; 117: 479–85.
 31. Решетников С.В., Решетникова О.В., Решетников В.Н. Носовая обструкция и насыщение крови кислородом у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Российская ринология*. 2010; 18 (3): 61.
 32. Колядич Ж.В., Тишкевич Е.С., Головачева О.И., Буценко Т.Н. Анатомические особенности орофарингеальной области как предрасполагающий фактор синдрома обструктивного апноэ во сне. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2014; 4 (17): 8–12.

33. Рогинский В.В., Дубин С.А., Комелягин Д.Ю., и др. Устранение синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с деформациями лицевого скелета методом компрессионного-дистракционного остеосинтеза. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2006; 5 (1–2): 3–5.
34. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 174–8.
35. Абашидзе Э.А. Случай обструктивного апноэ сна у ребенка в возрасте 6 лет. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 166–8.
36. Anuntaseree W., Rookkapan K., Kuasirikul S., Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatric Pulmonology*. 2001; 32: 222–7.
37. Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера). *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (6): 76–81.
38. Young T., Peppard P.E., Cottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165: 1217–39.
39. Wetter D.W., Young T., Bidwell T. et al. Smoking as a risk factor for sleep – disordered breathing. *Arch. InternMed*. 1994; 154: 2219–24.
40. Соловьева И.А., Собко Е.А., Ищенко О.П., и др. Влияние табакокурения на клинко-функциональные показатели и маркеры системного воспаления у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. *Терапевтический архив*. 2015; 3: 27–33.
41. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., и др. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 6 (90): 75–8.
42. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E., et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
43. Gislason T., Johannsson J.H., Haraldsson A., et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 833–8.
44. Щербаква М.Ю., Порядина Г.И., Ковалева Е.А. Проблема ожирения в детском возрасте. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 7: 74–82.
45. Wilkie A.O., Morriss-Kay G.M. Genetics of craniofacial development and malformation. *NatRevGenet* 2001; 2: 458–68.
46. Колядич Ж.В., Макарина-Кибак Л.Э., Пашкевич С.Г., и др. Медуллярные хемочувствительные структуры и симптоматика синдрома обструктивного апноэ сна. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2013; 1 (10): 62–73.
47. Кельмансон И.А. Экологические и клинко-биологические аспекты нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствование у детей и подростков. *Биосфера*. 2015; 7 (1): 131–145.
48. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J RespirCrit Care Med*. 1995; 151: 688–91.
49. Altmüller J., Palmer L.J., Fischer G., et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001; 69 (5): 936–50.
50. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E. et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
51. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E.K. et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African American families. *Am J RespirCritCare Med*. 2004; 169: 1314–21.
52. Cottlieb D.S., DeStefano A.L., Foley D.J., et al. APOE epsilon 4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2004; 63(4): 664–8.
53. Zhang X., Liu R.Y., Lei Z., et al. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome. *InternationalJ. MolecularMed*. 2009; 23(4): 485–93.
54. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. Синдром апноэ-гиппноэ во сне в клинической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93 (6): 932–4.
55. Олейников В.Э., Сергацкая Н.В. Нарушения углеводного обмена и синдром обструктивного апноэ во сне. *Терапевтический архив*. 2012; 10 (84): 113–8.
56. Шнайдер Н.А., Алексеева О.В., Кантимирова Е.А., и др. Клиническое наблюдение синдрома обструктивного апноэ сна у 69-летнего мужчины с ночной артериальной гипертензией и ночными эпилептическими приступами. *Известия Самарского научного центра Российской Академии наук*. 2014; 5 (4): 1354–60.

References

1. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *AmJRespirCareMed*. 1994; 150: 1738–45.
2. Tardov M. Snoring and obstructive sleep apnea. *Russian Medical Journal*. 2011; 19 (6): 415–9.
3. Vein A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. Sleep apnea syndrome. *Eidos Media: Moscow*, 2002: 310.
4. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12 (1): 5–17.
5. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodic manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 1965; 112 (6): 568–79.
6. Jung R., Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *ProgrBrainRes*. 1967; 18: 141–59.
7. Sviryaev J.V., Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., et al. Obstructive sleep apnea as a medical and social problem. *Hypertension*. 2008; 14 (S1–2): 127–34.

8. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T., et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 6024–7.
9. Marin J.M., Gascon J.M., Carrizo S., Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *IntJEpidemiol.* 1997; 26: 381–6.
10. Rotar O.P., Sviryaev J.V., Zvartau N.E., et al. Prevalence of sleep apnea / hypopnea among patients with cardiovascular disease. *Bulletin of Scientific Research Institute of of Cardiology named after V.A. Almazov.* 2004; 2 (1): 91–4.
11. Deegan P.C., McNicholas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *EurRespirJ.* 1996; 9: 117–24.
12. Poluektov M.G. Obstructive sleep apnea: modern concepts and role. *ObesityandMetabolism.* 2005; 1: 2–7.
13. Christopher D.W.H., Crosby J.H., Mullins R.L., et al. Casecontrol study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax.* 2000; 55: 736–40.
14. Buzunov R.V., Eroshina V.A. Dependence of severity of obstructive sleep apnoea syndrome on body mass gain in patients after emergence of snoring symptom. *TerArkh.* 2004; 76(3): 59–62.
15. Gami A.S., Caples S.M., Somers V.K. Obesity and odstructive sleep apnea. *EndocrinolMetab Clin North Amer.* 2003; 32: 869–94.
16. Young T., Evans L., Finn L. et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997; 20: 705–6.
17. Shulmin A.V., Shnayder N.A., Sadykova A.V., Melnikov G.Y. Differential diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome with cryptogenic epilepsy, quality of life. *Siberian Med Rev.* 2008; 1 (49): 75–8.
18. Kaliadzich Z.V., Makarina-Kibak L.E., Zatoloka D.A., etal. Obstructive sleep apnea syndrome: sex differences. *Otorhinolaryngology Eastern Europe.* 2012; 4 (9): 49–54.
19. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R., et al. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* 1991; 14 (6): 486–95.
20. Young T., Peppard P.E. Clinical presentation of OSAS: gender does matter. *Sleep.* 2005; 28: 293–5.
21. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 893–900.
22. Sheperitycky M.R., Banno K., Kryger M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2005; 28: 309–14.
23. Kantimirova E.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Alekseeva O.V. Sleep disorders in women. *Problems of women health.* 2014; 9 (4): 57–62.
24. Richman R.M., Elliott L.M., Burns C.M. et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. *Int J ObesRelatMetabDisord.* 1994; 18: 173–7.
25. Bixler E.O., Papaliaga M.N., Vgontzas A.N. et al. Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *J Sleep Res.* 2009; 18: 221–8.
26. Freedman R.R, Roehrs T.A. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007; 14 (5): 826–9.
27. Kuznetsov D.I., Kuznetsova I.V. Obstructive sleep apnea and the menopausal transition. *ConsiliumMedicum.* 2013; 15 (6): 18–24.
28. Li K.K., Kushida C., Powell N.B., et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far East Asian and white men. *Laryngoscope.* 2000; 110: 1689–93.
29. Li K.K., Powell N.B., Kushida C., et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1999; 109: 1937–40.
30. Liu Y., Lowe A.A., Zeng X., et al. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117: 479–85.
31. Reshetnikov S.V., Reshetnikova O.V., Reshetnikov V.N. Nasal obstruction and oxygen saturation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Russian Rhinology.* 2010; 18 (3): 61.
32. Kolyadich J.V., Tishkevich E.S., Golovacheva O.I., Butsenko T.N. The anatomical features of the oropharyngeal region as a predisposing factor for obstructive sleep apnea. *Otorhinolaryngology Eastern Europe.* 2014; 4 (17): 8–12.
33. Roginskii V.V., Dubin S.A., Komelyagin D.Y., et al. Elimination of obstructive sleep apnea in children with deformations of the facial skeleton by compression-distraction osteosynthesis. *Pediatric Dentistry and Prevention.* 2006; 5 (1–2): 3–5.
34. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea hypopnea syndrome. *AnnIntern Med.* 1995; 122: 174–8.
35. Abashidze E.A. The case of obstructive sleep apnea in a child aged 6 years. *Current Pediatrics.* 2012; 11 (2): 166–8.
36. Anuntaseree W., Rookkapan K., Kuasirikul S., Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatric Pulmonology.* 2001; 32: 222–7.
37. Namazova-Baranova L.S., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K., et al. Obstructive sleep apnea in children with MPS type II (Hunter syndrome). *Pediatric pharmacology.* 2013; 10 (6): 76–81.
38. Young T., Peppard P.E., Cottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1217–39.
39. Wetter D.W., Young T., Bidwell T. et al. Smoking as a risk factjr for sleep – disordered breathing. *Arch. Intern Med.* 1994; 154: 2219–24.

40. Solovieva I.A., Sobko E.A., Ishchenko O.P., et al. Effect of smoking on clinical and functional parameters and markers of systemic inflammation in patients with severe asthma. *Therapeutic Archives*. 2015; 3: 27–33.
41. Antonov V.N., Ignatova G.L., Rodionova O.V., et al. Smoking and functional state of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian medical review*. 2014; 6 (90): 75–8.
42. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E., et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
43. Gislason T., Johannsson J.H., Haraldsson A., et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 833–8.
44. Shcherbakova M.Y., Poryadina G.I., Kovaleva E.A. Obesity in childhood. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010; 7: 74–82.
45. Wilkie A.O., Morriss-Kay G.M. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001; 2: 458–68.
46. Kolyadich J.V., Makarina-Kibak L.E., Pashkevich S.G., et al. Medullar chemosensitive structures and symptoms of obstructive sleep apnea. *Otorhinolaryngology of Eastern Europe*. 2013; 1 (10): 62–73.
47. Kelmanson I.A. Environmental, clinical and biological aspects of circadian rhythms disorders in children and adolescents. *Biosphere*. 2015; 7 (1): 131–45.
48. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 688–91.
49. Altmüller J., Palmer L.J., Fischer G., et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001; 69 (5): 936–50.
50. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E. et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
51. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E.K. et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African American families. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 1314–21.
52. Cottlieb D.S., DeStefano A.L., Foley D.J., et al. APOE epsilon 4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2004; 63(4): 664–8.
53. Zhang X., Liu R.Y., Lei Z., et al. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome. *International J. Molecular Med*. 2009; 23(4): 485–93.
54. Khamitov R.F., Palmova L.Y. Sleep apnea in real clinical practice. *Kazan Medical Journal*. 2012; 93 (6): 932–4.
55. Oleynikov V.E., Sergatskaya N.V. Carbohydrate metabolism disorder and sleep apnea. *Therapeutic Archives*. 2012; 84 (10): 113–8.
56. Shnayder N.A., Alekseeva O.V., Kantimirova E.A., et al. Case report of obstructive sleep apnea in 69-year old man with night arterial hypertension and night seizures. *The Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 5 (4): 1354–60.

Статья поступила 15.01.2015. Принята к печати 10.06.2015.

ИНФАРКТ МИОКАРДА У БЕРЕМЕННОЙ

А.М. Кочергина^{1,3}, Н.А. Кочергин¹, Е.В. Тавлуева^{1,2}, О.Л. Барбараш^{1,3}¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». г. Кемерово;² МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»;³ ГБУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Большинство акушеров и кардиологов считают, что ИМ у беременных — казуистика. Атеросклероз коронарных артерий, являющийся основной причиной развития ИМ, редко встречается у молодых женщин. Именно поэтому у врачей отсутствует настороженность при постановке данного диагноза в период беременности. **Пациенты и методы.** Настоящая работа представляет собой описание клинического случая инфаркта миокарда атеротромботического генеза у беременной женщины в возрасте 37 лет. **Результаты.** В описанном нами случае у пациентки имели место факторы кардиоваскулярного риска: артериальная гипертензия, ожирение, курение. По результатам коронароангиографии выявлено типичное атеросклеротическое поражение коронарных артерий. **Заключение.** Описанный нами клинический случай призван обратить внимание коллег на необходимость настороженности в отношении развития ИМ атеросклеротического генеза у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, факторы риска, беременность, чрескожное коронарное вмешательство.

Myocardial infarction in pregnant women

А.М. Kochergina^{1,3}, N.A. Kochergin¹, E.V. Tavlueva^{1,2}, O.L. Barbarash^{1,3}¹ FGBNU «Research Institute of complex problems of cardiovascular disease», Kemerovo;² MBUZ «Kemerovo Cardiology Clinic»;³ GBU VPO «Kemerovo State Medical Academy» MoH

Most obstetricians — gynecologists and cardiologists believe that they have pregnant — casuistry. Atherosclerosis of the coronary arteries, which is the main cause of myocardial infarction is rare in young women. That's why doctors when there is no suspicion of this diagnosis during pregnancy. **Patients and methods.** This work is a description of a clinical case of myocardial infarction atherothrombotic origin in pregnant women aged 37 years. **Results.** In the above case we have been patient cardiovascular risk factors: hypertension, obesity, smoking. Based on the results detected koronarografiitypical atherosclerotic lesions of the coronary arteries. **Conclusion.** We have described a clinical case is designed to draw the attention of colleagues to the need for vigilance with regard to the development of atherosclerotic infarction in women of reproductive age.

Key words: myocardial infarction, risk factors, pregnancy, percutaneous coronary intervention.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) у беременной впервые был описан Н. Katz в 1922 г. В последние десятилетия частота ИМ достигла от 3 до 10 случаев на 100 000 родов. В то же время отчетливо наблюдается тенденция к увеличению числа беременных с инфарктами, причем за период с 1991 г. по 2003 г. его распространенность возросла в пять раз — с 1,3

до 6,2 на 100 тыс. рожениц [1–3]. Вместе с тем большинство акушеров и кардиологов считают, что ИМ у беременных — казуистика. Атеросклероз коронарных артерий, являющийся основной причиной развития ИМ, редко встречается у молодых женщин. Именно поэтому у врачей отсутствует настороженность при постановке данного диагноза в период беременности. Однако в настоящее

✉ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочергина Анастасия Михайловна, аспирант ГБОУ ВПО КемГМА, научный сотрудник ФГБНУ НИИ КПССЗ СО РАМН. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Кочергин Никита Александрович, аспирант ФГБНУ НИИ КПССЗ, младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ СО РАМН. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Тавлуева Евгения Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением неотложной кардиологии №1 МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, директор ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

время можно говорить о двух параллельных тенденциях: первая — увеличение гестационного возраста (беременность все чаще наступает у женщин 30–40 лет, а с использованием современных репродуктивных технологий — у женщин 40–50 лет), вторая — отсутствие значимого снижения распространенности факторов риска ИБС. Вместе с этим, в литературе встречаются работы, свидетельствующие об «омоложении» ИМ в целом [4].

В настоящей статье приводится описание клинического случая развития ИМ у беременной.

Описание клинического случая

Пациентка Н., 37 лет 11.12.2014 года на 5-й неделе беременности госпитализирована в ЧКВ-центр (МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»).

Анамнез заболевания. Накануне госпитализации в ночные часы пациентку беспокоили боли в левой руке и локтевом суставе, дискомфорт за грудиной и повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт.ст., по поводу чего была вызвана бригада скорой медицинской помощи (БСМП). Состояние расценено как неосложненный гипертонический криз, дискомфорт в груди, болевой синдром в верхней конечности интерпретированы как обострение остеохондроза. Даны рекомендации, записи электрокардиограммы (ЭКГ) не проводилось, вопрос о госпитализации не поднимался. На следующий день пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на ноющую боль в левом локтевом суставе, длительностью около суток, повышение АД до 150/100

мм.рт.ст., при записи ЭКГ выявлено субэпикардальное повреждение миокарда перегородочной, верхушечной областей.

По ЭКГ определялась элевация сегмента ST в грудных отведениях V1–V4, I стандартном и aVL с реципрокной депрессией ST в задних отведениях II, III и aVF (рис. 1). По Эхо-КГ выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 42% (по Симпсону), признаки гипертрофии левого желудочка, зоны гипокинезии передне-боковых, передне-перегородочных сегментов, акинезия передне-верхушечного сегмента. Также выявлено повышение уровня тропонина Т до 0,36 нг/мл. Пациентка на госпитальном этапе получила нагрузочную дозу (600 мг) клопидогреля. Нагрузочная доза аспирина не назначалась ввиду высокого риска геморрагических осложнений. Коронароангиография (КАГ) проводилась через трансрадиальный доступ после выполнения защиты области живота и спины пациентки специальным фартуком с целью уменьшить фетальное облучение. Вмешательство выполнялось на фоне в/в введения бивалирудина (болюсно 15 мл, с последующей инфузией со скоростью 35 мл/час), которое было прекращено по завершении процедуры, согласно рекомендациям ECS по реваскуляризации 2014 г. — ведение больных с высоким риском кровотечения [5]. На КАГ выявлены окклюзия среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), незначимые стенозы по системе огибающей и правой коронарной артерий при правом типе коронарного кровотока (рис. 2). С учетом признаков острой окклюзии, отсутствия данных за диссекцию ПНА вероятным механизмом

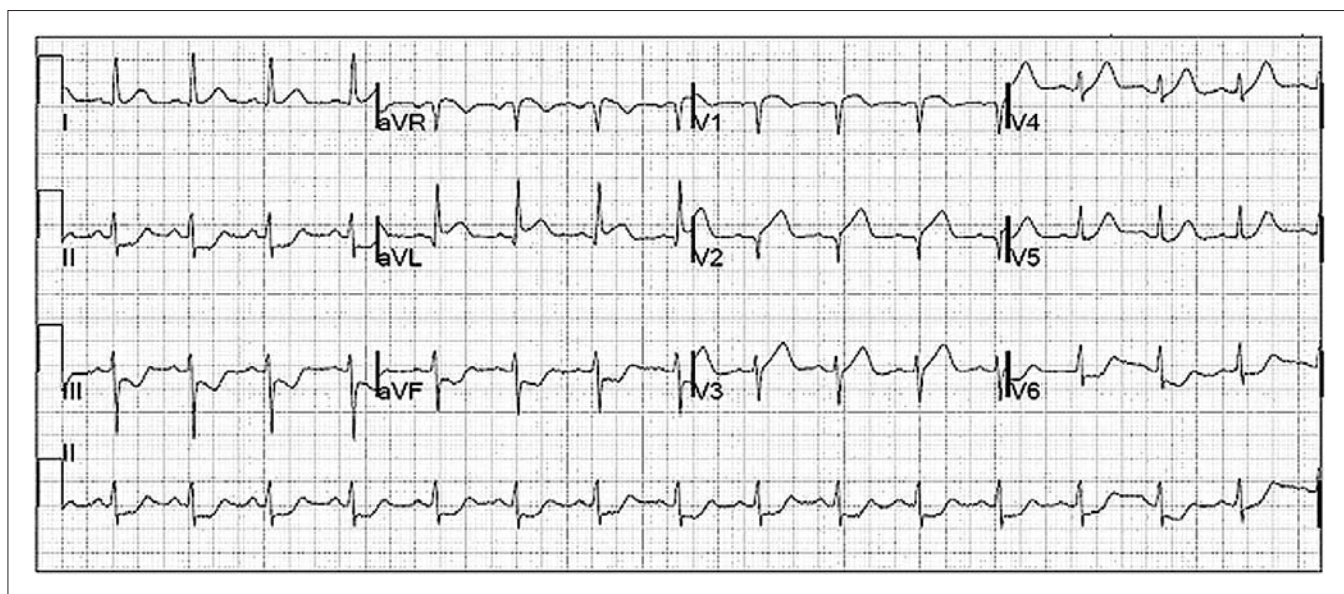


Рисунок 1. ЭКГ пациентки при поступлении: стойкая элевация сегмента ST в I стандартном отведении и реципрокностью в III отведении

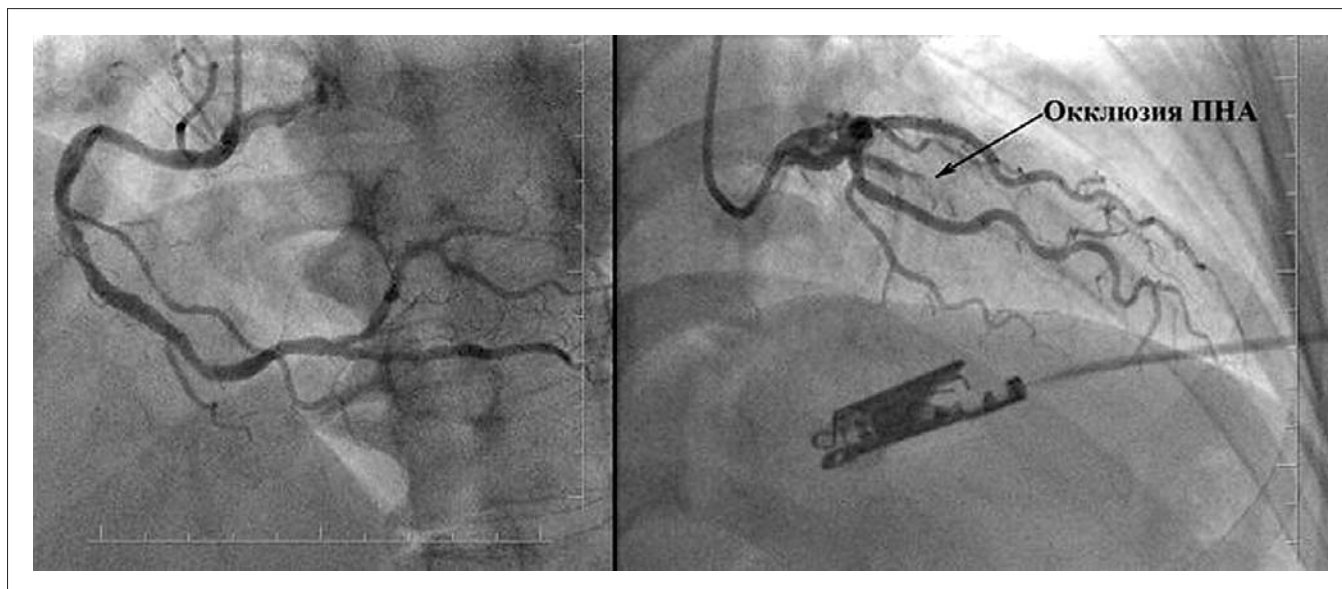


Рисунок 2. Коронароангиография: тромботическая окклюзия передней нисходящей артерии

ИМ являлся разрыв атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом зоны повреждения. Пациентке было выполнено ЧКВ с имплантацией голуметаллического стента в средний сегмент ПНА (рис. 3). Вмешательство осложнилось феноменом slow-reflow (кровоток по ПНА TIMI 2).

При оценке анамнеза *vitae* выяснилось, что пациентка в течение 16 лет имеет артериальную гипертензию (АГ) (получала иАПФ в комбинации с диуретиком), ожирение 2-й степени (ИМТ = 41 кг/м²), отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету и ИБС, курит в течение 10 лет (индекс пачка/лет = 5). Беременность длится 5 недель, сама

пациентка характеризует ее как желанную и запланированную, тем не менее, на учете у гинеколога не стоит, предгравидарного осмотра не проходила. Настоящая беременность первая. Причина первичного бесплодия не установлена. При первичном осмотре выявлены нормотермия, повышение АД до 150/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений составляла 66 ударов в минуту, определялись внешние признаки гипоталамического синдрома (ожирение, гирсутизм). У пациентки отсутствовали признаки сердечной недостаточности, в легких дыхание было везикулярным без хрипов. При аускультации прекардиальной области выслушивался акцент вто-

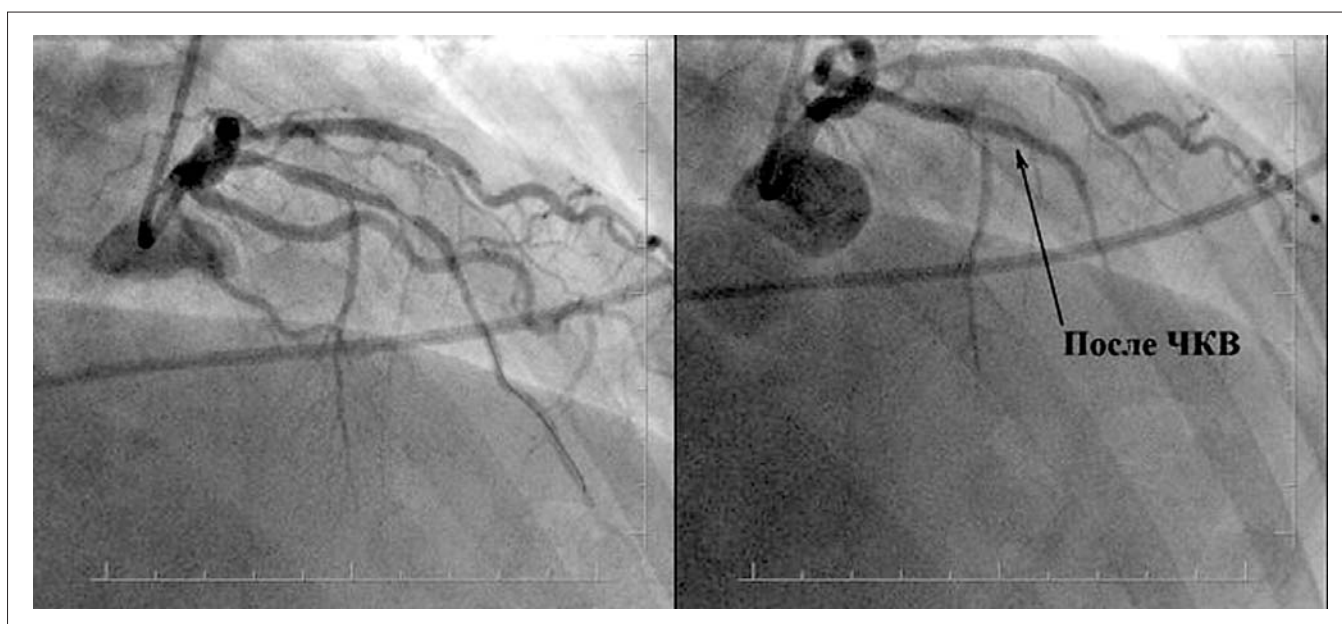


Рисунок 3. Непосредственный результат стентирования: восстановлена проходимость передней нисходящей артерии

рого тона на аорте. В послеоперационном периоде были назначены клопидогрель в поддерживающей дозе 75 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, кордипин ретард 40 мг/сут. Аспирин не был назначен по причине выраженной гипоагрегации тромбоцитов и высокого риска геморрагических осложнений. Госпитальный период составил 9 сут и протекал без осложнений.

Несмотря на проведение успешной реваскуляризации миокарда, в связи с наличием тяжелого соматического статуса — гипоталамического синдрома, тяжелого течения АГ; высоким риском развития акушерских осложнений (кровотечения, угрозы прерывания беременности, пороки развития плода из-за предшествующего приема иАПФ), в том числе материнской смерти пациентке было рекомендовано прерывание беременности по жизненным показаниям через 4–5 недель после выписки из стационара. Операция по прерыванию беременности проведена в Перинатальном Центре им. Л.А. Решетовой, интраоперационный и послеоперационный периоды протекали без осложнений, кровотечений на фоне приема клопидогреля не было. После прерывания беременности пациентке дополнена антитромбоцитарная терапия (аспирин 75 мг/сут), назначены статины (аторвастатин 40 мг/сут), а также назначен иАПФ (периндоприл 10 мг/сут) с целью контроля АД и для предотвращения патологического ремоделирования миокарда после ИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, обращает на себя внимание факт, что женщина 37 лет в момент наступления беременности имела большое количество модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска: артериальную гипертензию, ожирение, курение. Согласно амбулаторной документации, имеет место гипоталамический синдром, что, в свою очередь, дает основания предполагать наличие у пациентки нарушения углеводного и липидного обмена. Тем не менее женщина без предшествующего осмотра терапевтом приняла решение о беременности. Беременность наступила на фоне приема иАПФ (квинаприл 10 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг в сутки), который несовместим с гестацией и может с высокой долей вероятности оказывать тератогенное действие.

Статистических данных о распространенности среди беременных женщин факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение,

недостаточно. В развитых странах все вышеперечисленные состояния остаются одними из наиболее распространенных проблем, осложняющих беременность. В Европе, по разным данным, ожирение встречается у 10–30%, артериальная гипертензия — у 5–15% беременных. При этом частота артериальной гипертензии в развитых странах за последние 10–15 лет выросла почти на треть [4–6]. Распространенность всех форм сахарного диабета среди беременных достигает 3,5%; сахарный диабет 1 и 2 типа встречается у 0,5% беременных женщин, а распространенность гестационного диабета составляет 1–3% [6]. Курение среди беременных — фактор риска различных осложнений не только у матери, но и у плода. В последние годы практически во всех странах мира растет число курящих женщин. В США курят около 30% женщин старше 15 лет, из них в течение беременности продолжают курить не менее 10% [7,8].

Наибольшее число случаев ИМ у беременных в литературе описано в работе авторов из Израиля. Статья, опубликованная ими в 2012 г., систематизирует данные 150 случаев ИМ при беременности. На основании собранных материалов авторы сделали вывод, что в патогенезе ИМ у беременных ведущую роль играет в 34% случаев — атеросклеротическое поражение, в 43% — диссекция коронарной артерии. Причем, первый механизм патогенеза характерен для первых двух триместров беременности, а диссекция — для третьего триместра и раннего послеродового периода [8]. Материнская смертность при ИМ составляет 5–10% и достигает максимума в перипортальном периоде. Уровень фетальной смертности составляет 9% [9].

Проспективные или рандомизированные клинические исследования у беременных практически отсутствуют, поэтому многие вопросы остаются нерешенными. Ключевыми вопросами являются роль рутинной КАГ, допустимый уровень фетального облучения, оптимальная антиагрегантная терапия, позволяющая улучшить исход и избежать перипортального кровотечения, стратегия реваскуляризации, сроки и методы родоразрешения.

Редкость, часто атипичная клиническая картина и особенности гемодинамики и физиологии организма беременной делают данные случаи достаточно сложными. Так, у обсуждаемой пациентки из-за атипичного болевого синдрома (боль нечеткой загрудинной локализации, без иррадиации) БСМП даже не заподозрила столь серьезный диагноз. Критерии диагностики ИМ во время беременности и у небеременных женщин одинаковы и

включают в себя развитие ангинозных болей, изменений по ЭКГ и повышение уровня кардиоспецифических маркеров. Уровень тропонинов не повышается при неосложненной беременности, поэтому любое его повышение следует расценивать как патологическое, в настоящем случае уровень тропонина при поступлении составил 0,36, что соответствует критериям установки диагноза «острый ИМ» [10, 11]. В то же время, согласно данным литературы, до 50% случаев острого ИМ у беременных могут и не иметь ЭКГ-подтверждения, что отчасти затрудняет верификацию диагноза.

В описанном клиническом случае с момента появления первых симптомов заболевания до госпитализации в инвазивный стационар проходит около суток. Основная причина позднего поступления – недооценка симптомов коронарной недостаточности как самой пациенткой, так и медицинскими работниками. Подобное, вероятно, обусловлено отсутствием настороженности в отношении острого коронарного синдрома у женщин репродуктивного возраста.

Вдобавок к имеющимся традиционным факторам кардиоваскулярного риска у обсуждаемой пациентки, вероятно, имели место феномены гиперкоагуляции и тромбоцитоза, часто сопровождающие физиологическую беременность. В приведенном случае пациентка имела ИМ с элевацией сегмента ST, при котором показана экстренная реваскуляризация миокарда. Для стентирования коронарных артерий используются голOMETаллические стенты, так как безопасность стентов с лекарственным покрытием у беременных женщин не установлена [12]. Кроме того, после их имплантации требуется более длительная двойная антитромбоцитарная терапия. При лечении беременных следует учитывать, что любые препараты, оказывающие действие на мать, влияют и на плод. Высокие дозы аспирина ассоциированы с риском перипортального кровотечения, перинатальной смерти, нарушения внутриутробного развития и тератогенным эффектом [10, 13]. Низкие дозы (до 100 мг/сут) аспирин безопасны при беременности в течение второго и третьего триместров [9, 10]. Данные о безопасности тиаенопиридинов при беременности ограничены. Есть немногочисленные случаи назначения женщинам во время беременности двойной антитромбоцитарной терапии, включающей аспирин и клопидогрель. Использование празурела и тикагрелора при беременности не рекомендуется [10]. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии необходимо сократить, насколько это возможно, с последующей отменой клопи-

догреля, ввиду высокого риска перипортального кровотечения [9, 10]. В представленном случае пациентке была назначена на год антиагрегантная монотерапия клопидогрелем по причине высокого риска геморрагических осложнений с добавлением аспирина после прерывания беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные знания в области репродуктологии вкупе с желанием женщины повторить попытку деторождения оставляют вероятность для наступления беременности у данной пациентки в последующем. Авторы статьи, являясь практикующими кардиологами, хотели бы обратить внимание на некоторые особо значимые пункты. Так, первостепенными задачами должны стать нормализация веса и контроль АД. Цель терапии артериальной гипертензии не только в достижении нормальных значений АД, но и в полном отказе от приема иАПФ. К моменту зачатия также стоит достичь стойкой нормализации липидограммы, так как прием статинов с беременностью также не совместим. Причина первичного бесплодия не была установлена, однако можно предположить мутации генов системы гемостаза, фолатного цикла или субклинический вариант антифосфолипидного синдрома. Указанные патологические состояния одинаково важны и в патогенезе бесплодия, и в патогенезе коронарного тромбоза. Ввиду вышесказанного, мы рекомендуем также провести генетическое обследование. Применительно к перенесенному ИМ, обязательно продлить прием двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрель + аспирин) в течение года, по истечении которого можно отменить клопидогрель, оставив прием аспирина в дозе 75–100 мг/сут. До наступления беременности стоит оценить насосную функцию сердца (ЭхоКГ), а также выполнить контрольную коронароангиографию с оценкой положения ранее установленного стента, а также гемодинамической значимости (ФРК, ВСУЗИ) иных стенозов, при их выявлении.

Описанный нами клинический случай призван обратить внимание коллег на необходимость настороженности в отношении развития ИМ атеросклеротического генеза у женщин репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katz H. About the sudden natural death in pregnancy: during delivery and puerperium. *Archiv. Gynecol.* 1922; 115: 283–92.

2. Badui E., R. Enciso. Acute myocardial infarction during pregnancy and puerperium: a review. *Angiology*. 1996; 47: 739–56.
3. Ladner H.E., Danielson B., Gilbert W.M. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 480–4.
4. ВОЗ. Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.euro.who.int/ru/home>
5. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278
6. Poh C., Lee C. Acute myocardial infarction in pregnant women. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2010; 39: 247–53.
7. Ruys T.P.E., Johnson M.R., Roos-Hesselink J.W. Coronary artery disease and pregnancy. *Coronary artery disease – current concepts in epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment*. 2012; 5: 81–100.
8. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S., et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation*. 2006; 113: 1564–71.
9. Ventura S.J., Curtin S.C., Abma J.C., et al. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990–2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2012; 60: 1–21.
10. Elkayam U., Jalnapurkar S., Kealey A. Pregnancy associated myocardial infarction: contemporary experience in 150 cases between 2005 AND 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(13s1):E552–E552. doi:10.1016/S0735-1097(12)60553-1
11. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2011; (32): 3147–97. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
12. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2851–906.
13. Qasqas S.A., McPherson C., Frishman W.H., et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev*. 2004; 12: 201–21.

References

1. Katz H. About the sudden natural death in pregnancy: during delivery and puerperium. *Archiv. Gynecol.* 1922; 115: 283–92.
2. Badui E., R. Enciso. Acute myocardial infarction during pregnancy and puerperium: a review. *Angiology*. 1996; 47: 739–56.
3. Ladner H.E., Danielson B., Gilbert W.M. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 480–4.
4. ВОЗ. Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.euro.who.int/ru/home>
5. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278
6. Poh C., Lee C. Acute myocardial infarction in pregnant women. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2010; 39: 247–53.
7. Ruys T.P.E., Johnson M.R., Roos-Hesselink J.W. Coronary artery disease and pregnancy. *Coronary artery disease – current concepts in epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment*. 2012; 5: 81–100.
8. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S., et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation*. 2006; 113: 1564–71.
9. Ventura SJ, Curtin SC, Abma JC, et al. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990–2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2012; 60: 1–21.
10. Elkayam U., Jalnapurkar S., Kealey A. Pregnancy associated myocardial infarction: contemporary experience in 150 cases between 2005 AND 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(13s1):E552–E552. doi:10.1016/S0735-1097(12)60553-1
11. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2011; (32): 3147–3197. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
12. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2851–906.
13. Qasqas S.A., McPherson C., Frishman W.H., et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev*. 2004; 12: 201–21.

Статья поступила 10.03.2015. Принята к печати 15.06.2015.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СТУДЕНТОВ 3-ГО КУРСА В ХОДЕ УГЛУБЛЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОСМОТРА 2014 ГОДА В КРАСНОЯРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Д.С. Каскаева, О.В. Тутынина

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В статье описана структура заболеваемости студентов 3-го курса медицинского университета. Данные были получены на основании анализа амбулаторных карт студентов 3-го курса всех факультетов КрасГМУ за 2014 год, за исключением студентов, составивших группу «здоровых» и «относительно здоровых». На основании данных первичной документации сформирована информационная база, при анализе которой определена структура заболеваемости. Было установлено, что на 1 студента в среднем приходится по 1–2 патологии (1,5 случая заболеваний). При этом лидирующие позиции заняли терапевтическая патология – 36,2% и патология органов зрения – 31,8% человек. В структуре терапевтической патологии лидирующие позиции занимали респираторные инфекции – 28,3% случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта – 24,3% и сердечно-сосудистой системы – 17,4% случая. Гинекологическая патология выявлена у 16,0% исследуемых студентов и 23,5% девушек, страдающих той или иной патологией. Данные, полученные в ходе исследования, легли в основу формирования диспансерных групп учета с целью предотвращения рецидивирования и хронизации имеющихся заболеваний.

Ключевые слова: медицинский университет, здоровый образ жизни.

Analysis of morbidity third-year student in-depth medical examinations of 2014 at the Krasnoyarsk State Medical University

D.S. Kaskaeva, O.V. Tutynina

Medical University «Krasnoyarsk State Medical University Professor called after V.F. Voyno-Yasenetsky» the Ministry of Health of the Russian Federation

In article the structure of incidence of students of a third year of medical university is described. Data were obtained on the basis of the analysis of out-patient cards of students 3 courses of all faculties for 2014, except for the students who made group «healthy» and «rather healthy». On the basis of data of primary documentation information base in which analysis the structure of incidence is defined is created. It was established that on average it is the share of 1 student on 1–2 pathologies (1,5 cases of diseases). Thus the leading positions were taken therapeutic pathology – 36,2% and pathology of organs of vision – 31,8% of people. In structure of therapeutic pathology the leading positions were taken by respiratory infections – 28,3% of cases, gastrointestinal tract diseases – 24,3% and cardiovascular system – 17,4% of a case. Gynecologic pathology is revealed at 16,0% of the studied students, and 23,5% of the girls having this or that pathology. The data obtained during research formed the basis of formation of dispensary groups of the account for the purpose of prevention of a retsidivirovaniye and synchronization of the available diseases.

Key words: medical university, healthy lifestyle.

Внедрение новых образовательных стандартов в систему высшего профессионального образования призвано сформировать не только высокообразованного, высококвалифицированного специалиста, но также здорового гражданина с совершенными жизненно-социальными приоритетами, развитыми физическими возможностями.

Значимая роль в данном процессе принадлежит приобщению и мотивации студенческого контингента к ведению здорового образа жизни (ЗОЖ). Серьезной проблемой современности стали социально обусловленные болезни – алкоголизм, табакокурение, наркомания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, инфекции, передающиеся половым путем [3].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каскаева Дарья Сергеевна, к.м.н., руководитель отделения общей врачебной практики, доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тутынина Ольга Васильевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Борьба с этими заболеваниями является важным этапом формирования ЗОЖ, наряду с повышением физической активности и нормализацией питания. Кроме того, в условиях кризиса и депопуляции особую важность приобретает репродуктивное здоровье населения, сохранение которого является одной из важнейших задач современной медицины. Данная концепция особенно важна для будущего врача как носителя и проводника ЗОЖ среди всех слоев населения, врача как активного участника демографической политики, реализуемой государством [2].

Согласно статистике ВОЗ, здоровье индивидуума на 50% зависит от образа жизни. В связи с этим актуальность проблемы по укреплению позиций здорового образа жизни в социуме остается бесспорной, а мониторинг состояния здоровья студентов является совершенным индикатором благополучия не только современной молодежи, но и последующих поколений.

Студенческое сообщество представляет собой динамичную возрастную группу, находящуюся в процессе биологического, психологического, социального формирования и адаптации, характеризующуюся чрезвычайной ранимостью и восприимчивостью к неблагоприятным воздействиям и поэтому нуждающуюся в особенно продуманной системе наблюдения и охраны здоровья [1].

Для оценки состояния здоровья студентов было проведено исследование, в рамках которого был проведен анализ амбулаторных карт 683 студентов 3-го курса всех факультетов КрасГМУ, прошедших медицинский осмотр в отделении общей врачебной практики (ОВП). В исследование не включали студентов, составивших группу «здоровых» и «относительно здоровых». На основании данных первичной документации сформирована информационная база, при анализе которой определена структура заболеваемости.

Средний возраст исследуемой группы студентов составил $17 \pm 0,9$ лет. Среди студентов 3-го курса всех факультетов КрасГМУ девушки составили 474 (69,4%), юноши – 209 (30,6%) человек. Из них в группу «относительно здоровых» вошли 268 (39,2%) студентов, при этом доля девушек составила 56,3%, юношей – 43,7% ($p \leq 0,05$).

Группу студентов с теми или иными соматическими заболеваниями составили 415 человек (60,8%), в которую вошли 323 девушки (68%) и 92 юноши (44%). Таким образом, заболеваемость девушек-студенток оказалась в 1,5 раза выше, чем юношей ($p \leq 0,05$).

На рис. 1 представлена структура случаев заболеваемости в зависимости от профиля выявленной патологии.

У значительной доли студентов (59,5%) выявлена терапевтическая патология (247 случаев от всех эпизодов регистрации). Не менее значимые позиции занимала патология органа зрения – 52,3% (217 случаев от всех эпизодов регистрации). На третьем месте была гинекологическая патология, на долю которой среди девушек пришлось 76 случаев обращения (23,5% от числа девушек с той или иной патологией). Структура терапевтической патологии представлена на рис. 2.

При анализе структуры терапевтической патологии отмечено, что основная доля приходится на острую респираторную инфекцию – 28,3% (70 эпизодов выявления), заболевания желудочно-кишечного тракта – 24,3% (60 случаев выявления), заболевания сердечно-сосудистой системы – 17,4% (43 случаев). Анемия встретилась в 8,9% случаев (22 человека), а эндокринологическая патология – в 7,3% (18 эпизодов выявления).

Значительный вклад в структуру заболеваний вносят бронхолегочная патология – 6,9% (17 случаев регистрации) и заболевания мочевыделительной системы – 5,7% (14 случаев выявления).

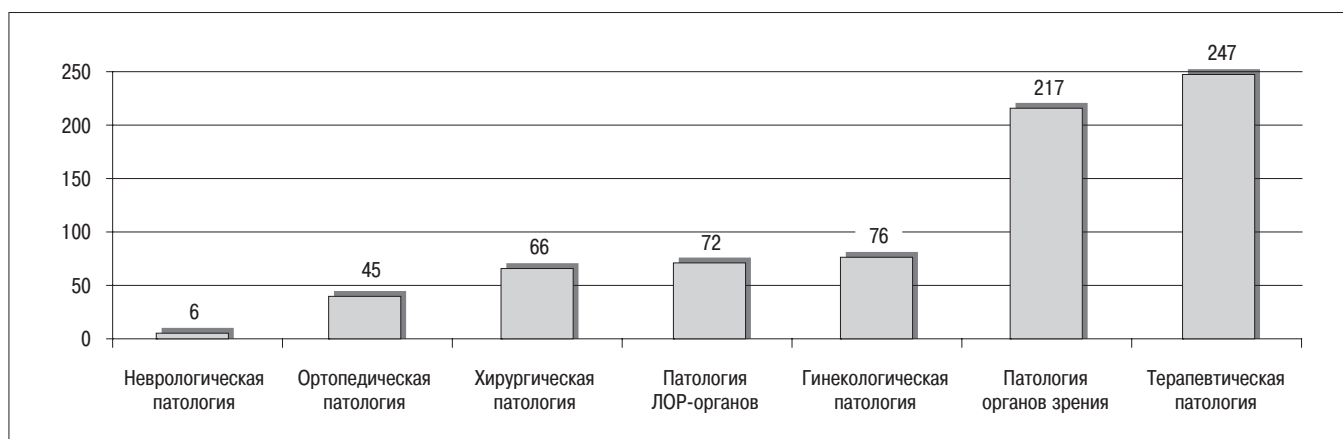


Рисунок 1. Частота встречаемости патологии у студентов 3-го курса

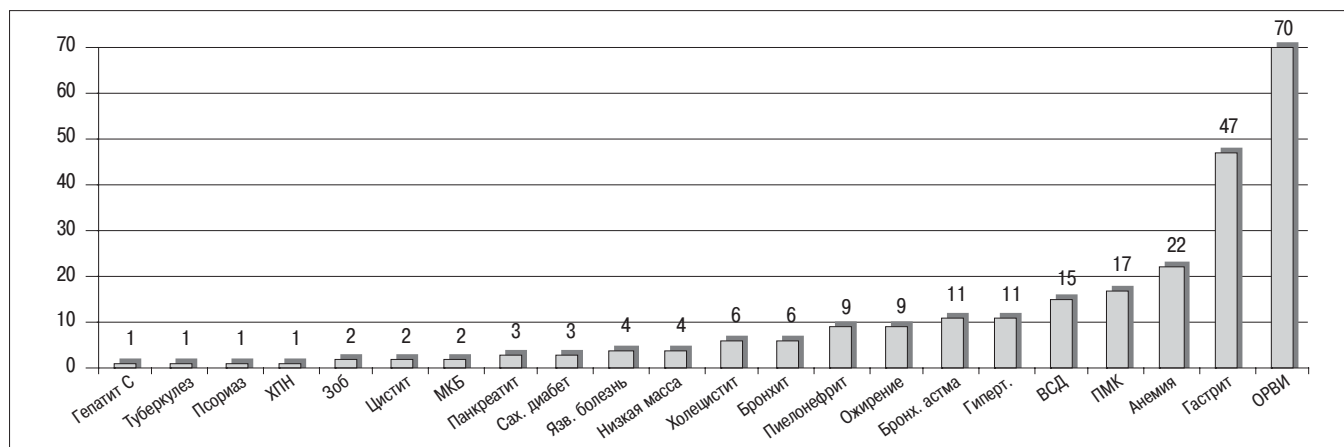


Рисунок 2. Частота встречаемости терапевтических патологий у студентов 3 курса

По данным осмотра офтальмолога (рис. 3), у 37,1% студентов 3-го курса с той или иной патологией (154 случая регистрации) выявлена миопия 1-й степени, у 11,3% (47 человек) – миопия 2-й степени, астигматизм встречается в 1,7% случаев (7 человек), и миопия 3-й степени выявлена в 1,2% случаев (у 5 человек).

Структура гинекологических заболеваний среди девушек-студенток представлена на рисунке 4. Средний возраст начала половой жизни составил $16 \pm 0,9$ лет. Из всех исследуемых студенток (474) у 9 (1,9%) в анамнезе был медицинский аборт. Гинекологическая патология была выявлена у 76 девушек, что составило 16,0% от всех исследуемых девушек, включая здоровых, и 23,5% от девушек с той или иной патологией. При этом выявлено 90 случаев заболеваний, т.е. на каждую студентку с гинекологической патологией приходится 1,2 случая заболеваний.

Лидирующее место среди всей гинекологической патологии занимает эктопия шейки матки – 52 случая (68,4%). Было установлено, что у 18 (34,6%) студенток эктопия шейки матки носила врожденный характер. ВПЧ был выявлен у 7 (9,2%), ИППП –

у 5 (6,6%) исследуемых студенток с гинекологической патологией.

Нарушение менструального цикла (НМЦ) было выявлено у 13 человек, что составило 17,1% из студенток с гинекологической патологией. В 2 (15,4%) случаях НМЦ имело место на фоне нарушения режима приема КОК, в 1 (7,7%) случае – на фоне хронического аднексита, в 3 (23,1%) случаях – на фоне подтвержденного синдрома поликистозных яичников. Остальным 7 (53,8%) студенткам было назначено дополнительное обследование с консультацией гинеколога-эндокринолога.

Кольпит был выявлен в 6 (7,9%) случаях: в 4 из них – дрожжевой этиологии, в 2 был диагностирован бактериальный вагиноз, в 1 случае – на фоне обострения хронического аднексита.

Мастопатия была диагностирована в 11 (14,5%) случаях, в 3 из них – на фоне нарушения менструального цикла. Диагноз выставлен на основании пальпаторного обследования и УЗИ молочных желез.

Объемное образование яичника было выявлено у 5 (6,6%) студенток (по данным УЗИ), предположительно, функционального характера. Им проведено лечение под контролем УЗИ в динамике. Эф-



Рисунок 3. Офтальмологическая патология у студентов 3-го курса

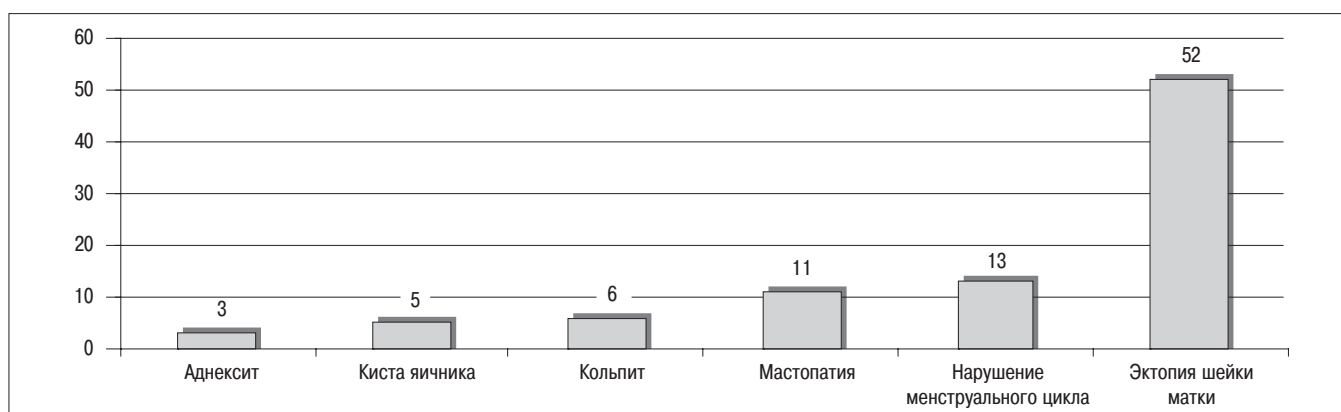


Рисунок 4. Частота встречаемости гинекологической патологии у студенток 3-го курса

фект лечения во всех случаях положительный. Структура гинекологической патологии представлена на рис. 4.

На медицинском осмотре выявлено 5 студенток на разных сроках беременности, что составило 1,1% из всех исследуемых студенток 3 курса. Все они встали на диспансерный учет по беременности до 12 недель и регулярно наблюдались в женской консультации.

Частота заболеваний со стороны ЛОР-органов составила 17,3% (72 эпизода регистрации). Среди оториноларингологической патологии искривление перегородки носа встречалось в 31,9% случаев (23 человека), острый фарингит – 23,6% случаев (17 человек), острый и хронический ринит – в 41,7% случаев (30 человек), в 2,8% случаев (2 человека) зафиксирована тугоухость.

Хирургическая патология составила 15,9% (66 случаев). По данным хирурга, у 8,4% (35 человек) от общего числа студентов с той или иной патологией выявлен сколиоз, у 3,6% (15 человек) – варикозная болезнь.

Ортопедическая патология имела место в 10,8% (45 случаев от общего числа обращений). В ортопедической патологии лидером является плоскостопие, выявленное в 7,9% (33 человека) случаев, кифоз позвоночного столба – в 2,4% случаев (10 человек).

Неврологическая патология заняла в общей структуре заболеваний последнее место и составила всего 1,4% (6 случаев) от общего числа эпизодов регистрации заболеваний. Невролог указывает на умеренно высокий уровень встречаемости остеохондроза среди молодого населения – 0,9% случаев (4 человека).

Таким образом, лидирующие позиции в структуре заболеваемости студентов 3-го курса всех факультетов КрасГМУ занимает терапевтическая па-

тология (респираторная инфекция, патология пищеварительной и сердечно-сосудистой системы), а также заболевания органов зрения. В структуре заболеваемости студенток значимый удельный вес принадлежит гинекологической патологии.

Данные, полученные в ходе исследования, необходимы для формирования диспансерных групп учета с целью предотвращения рецидивирования и хронизации имеющихся заболеваний, что является одним из важнейших элементов корпоративной политики КрасГМУ и основным элементом медицинской деонтологии, через реализацию принципа: «Qui bene diagnoscit – bene curat» («Кто хорошо диагностирует, хорошо лечит»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сивас Н.В. Инновационная деятельность по формированию ЗОЖ в образовательном учреждении. Ученые записки. 2011; 4 (74): 166–70.
2. Попов И.А. Пути формирования здорового образа жизни. Вестник новых медицинских технологий. 2005; 12 (3–4): 13.
3. Артюхов И.П., Самотесов П.А. Воспитание молодого специалиста – важнейшая, неотъемлемая часть высшего медицинского учебного заведения. Сибирское медицинское обозрение. 2008; 54 (6): 102–05.

Reference

1. Sivas N.V. Innovation activity on the formation of healthy life styles in the educationa l institution. Scientific notes. 2011; 4 (74): 166–70.
2. Popov I.A. Ways of formation of a healthy lifestyle. Bulletin of new medical technologies. 2005; 12 (3–4): 13.
3. Artyuhov I.P., Samotesov P.A. Education of the young specialist – themostimportant, integral part of the highermedical schools. Siberian medical review. 2008; 54 (6): 102–05.

Статья поступила 15.01.2015. Принята к печати 20.06.2015.

X Всероссийская конференция ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ Февраль 2016 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы конференции:

- Московское научное общество по проблемам женского здоровья
- Российское кардиологическое общество
- Российское научное медицинское общество терапевтов
- ГНИЦ профилактической медицины
- Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА»

Тематика конференции (темы для обсуждения):

- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, эндокринных заболеваний;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения подростков, женщин в период беременности и перименопаузы;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- возможности применения хирургических методов лечения;
- организационные вопросы.

Научная программа конференции включает пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, лекции, круглые столы.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов): **до 30 декабря 2015 года** — 1 200 рублей, **с 30 декабря** — 1 500 рублей. Опубликование тезисов (одна работа) — 450 рублей.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

Банковские реквизиты

Получатель платежа:
ООО «Медиком»
101000, г. Москва, пер. Архангельский, д. 9, стр. 1, офис 6
ИНН/КПП 7701876688/770101001
ОКПО 66393432, ОГРН 1107746399593
к/с 30101810100000000716
р/с № 40702810900000073111
в ВТБ 24 (ЗАО)
БИК 044525716

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петрова И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения».

Тезисы

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 30 декабря 2015 г. по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

E-mail: stv-medicoms@yandex.ru, inozemtseva65@mail.ru

Требования к оформлению тезисов

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см.
2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки, полное официальное название учреждения без сокращений и город.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.
4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, Петров Москва, ПетровМосква1).

Телефон оргкомитета:
E-mail:

8 (985) 763-0420, 8 (926) 711-1601
inozemtseva65@mail.ru

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 учреждения, 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 цитировании 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:

Evsyeyeva 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., Еремин 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 книги:

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.

Diagnostics 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-ссылок:

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 высылаются 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 «слепо» 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 сообщают 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: redaktorjz@yandex.ru

Телефон: 8 (903) 101-2751