ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научное общество по проблемам женского здоровья

Всероссийское научное общество кардиологов

Журнал **«Проблемы женского здоровья»** зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за 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.

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

Учредитель и издатель
ООО «Медиком»

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

Журнал входит в 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
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.
Т.Г. Вознесенская, д.м.н., проф.
И.И. Дедов, академик РАМН, проф.
Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф.
О.А. Кисляк, д.м.н., проф.
С.С. Родионова, д.м.н., проф.
Р.И. Стрюк, д.м.н., проф.
З.А. Суслина, академик РАМН, проф.
А.Л. Тихомиров, д.м.н., проф.
О.Н.Ткачева, д.м.н., проф.
Е.В. Уварова, д.м.н., проф.
О.В. Шарапова, д.м.н., проф.
С.А. Шальнова, д.м.н., проф.
М.В. Шестакова, д.м.н., проф.
И.Е. Чазова, д.м.н., проф.
Yves Cottin, проф. (Франция)

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

Научный редактор
Р.Т. Сайгитов, д.м.н.
С.В. Моисеенко, к.м.н.

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH

Society of women's health problems

Society of cardiology of Russian Federation

Founder
and Publisher

«Medicom»

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

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

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

E-mail: redaktorpjz@yandex.ru

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

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

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

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

Science Editor
R.T. Saygitov, PhD
S.V. Moiseenko, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ЮБИЛЕЙ

ГЛЕЗЕР Мария Генриховна 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.А.Андреев, И.С.Любченко, А.А.Долецкий, С.А.Ярков, С.А.Кондрашин, Д.В.Кузьменков, Н.А.Ананичева
Рефрактерная стенокардия у больных стабильной ишемической болезнь сердца: ретроспективный анализ результатов коронароангиографии 6

С.А.Болдуева, Н.А.Тростянецкая, И.А.Леонова, А.М.Лила, В.С.Феоктистова, Н.С.Третьякова, И.В.Ярмош
Гендерные особенности течения острого инфаркта миокарда: результаты ретроспективного исследования 11

В.Н.Шишкова, А.Ю. Ременник
Нарушения в системе гемостаза у пациенток с метаболическим синдромом 17

Л.Р.Ахмадеева, Д.Р.Терегулова
Тревожные и депрессивные состояния и их связь с болевым синдромом у пациентов, находящихся на стационарном лечении 23

Л.М.Керимли, Е.А.Соснова
Изменения концентраций изоформ пролактина при беременности высокого риска невынашивания 29

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А.Шнайдер, Д.В.Дмитренко, А.Т.Егорова, Т.Ю.Елизарьева
Алгоритм ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией 36

А.В.Курганский, Д.О.Иванов, А.Г.Савицкий
Современный взгляд на проблему токолитической терапии в акушерстве 43

Н.Ю.Шмедык, И.А.Вихтинская, Г.Е.Труфанов, В.В.Рязанов, В.А.Фокин, В.В. Ипатов, М.Ю. Скворцова, А.А.Шмидт, А.С.Иванов, С.Н.Козловский, Д.О.Иванов, В.Е. Васильев, В.О.Панов
Магнитно-резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики «стертых» форм узкого таза 49

М.Г.Полуэктов
Диагностика и возможности коррекции расстройств сна у женщин в климактерии 56

ЛЕКЦИЯ

В.Н.Ларина, Б.Я.Барт, М.Г.Головко, Т.Н. Распопова
Остеопороз в практике врача-терапевта 65

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

П.А.Алферова, Г.А.Петрова, М.Ю.Гиляров, Н.А.Новикова
Изменения ЭКГ при геморрагическом инсульте у молодой женщины: клиническое наблюдение 73

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Д.О.Иванов, Ю.В.Петренко
Этапы истории переливания крови в акушерстве и педиатрии 79

ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо 88

CONTENTS

ANNIVERSARY

Glezer Maria Genrihovna 5

ORIGINAL ARTICLES

D.A.Andreev, I.S.Lyubchenko, A.A.Doletsky, S.A.Yarkov, S.A.Kondrashin, D.V.Kuzmenkov, N.A.Ananicheva
The prevalence of refractory angina in patients with stable coronary artery disease: retrospective analysis of coronary angiography data 6

S.A.Bolduyeva, N.A.Trostyanetskaya, I.A.Leonova, A.M.Lila, V.S.Feoktistova, N.S.Tretyakova, I.V.Yarmosh
Gender peculiarities of acute myocardial infarction: results of retrospective study 11

V.N.Shishkova, A.Yu.Remennik
Disorders of hemostasis system in patients with metabolic syndrome 17

L.R.Akhmadeyeva, D.R.Teregulova
Anxious and depressive states and their relation to the pain syndrome in hospitalized patients 23

L.M.Kerimli, Ye.A.Sosnova
Changes of prolactin isoforms concentration in pregnant women with high risk of miscarriage 29

REVIEWS

N.A.Shnayder, D.V.Dmitrenko, A.T.Yegorova, T.Yu.Yelizaryeva
Algorithm for management of pregnancy and deliveries in women with epilepsy 36

A.V.Kurganskiy, D.O.Ivanov, A.G.Savitskiy
The modern view on the problem of tocolytic therapy in obstetrics 43

N.Yu.Shnedyk, I.A.Vikhtinskaya, G.Ye.Trufanov, V.V.Ryazanov, V.A.Fokin, V.V.Ipatov, M.Yu.Skvortsova, A.A.Shmidt, A.S. Ivanov1, S.N. Kozlovskiy1, D.O.Ivanov, V.Ye.Vasilyev, V.O.Panov
Magnetic resonance pelvimetry is actual and safe diagnostic method of latent narrow pelvis in XXI century 49

M.G.Poluektov
Diagnostics and opportunities of correction of sleep disorders in menopause women 56

LECTURES

V.N.Larina, B.Ya.Bart, M.G.Golovko, T.N.Raspopova
Osteoporosis in general practice 65

CLINICAL CASE

P.A.Alferova, G.A.Petrova, M.Yu.Gilyarov, N.A.Novikova
Changes in ECG in young woman with hemorrhagic stroke: case report 73

HISTORY OF MEDICINE

D.O.Ivanov, Yu.V.Petrenko
Stages of the history of blood transfusion in obstetrics and pediatrics 79

INFORMATION

Letters to the readers 88

ГЛЕЗЕР Мария Генриховна

21 мая Мария Генриховна Глезер, известный ученый в области кардиологической науки, доктор медицинских наук, профессор, отметила свой 60-летний юбилей.

В 1975 году М.Г. Глезер окончила II Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет). После окончания института она работала врачом-терапевтом в Городской клинической больнице № 1 им. Н.И. Пирогова. Десять лет своей жизни, с 1978 по 1988 год, Мария Генриховна посвятила передовым разработкам, являясь научным сотрудником НИИ по биологическим испытаниям химических соединений на базе кардиологических отделений Городской клинической больницы № 33 и Городской клинической больницы № 7. С 1988 года она работала ассистентом, а с 1993 года – доцентом кафедры внутренних болезней № 2 Московского медико-стоматологического института (ныне Московский медико-стоматологический университет). С 1997 года профессор Глезер возглавляет лабораторию функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, созданную Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова совместно с Городской клинической больницей № 59. Одновременно с 1998 по 2003 годы являлась профессором кафедры гематологии и гериатрии ФППО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. С 2003 года по настоящее время она – профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В 1982 году М.Г. Глезер защитила кандидатскую диссертацию по специальности «Внутренние болезни и кардиология» на тему «Применение нагрузочных проб для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у больных сахарным диабетом».

В 1993 году Мария Генриховна защитила докторскую диссертацию по специальности «Клиническая фармакология и кардиология» на тему «Оптимизация лечения нарушений ритма сердца».

Мария Генриховна Глезер – автор более 350 научных работ, в том числе монографий, справочников, руководств, учебных пособий.

Под руководством М.Г. Глезер защищены семь кандидатских и одна докторская диссертация.

В круг научных интересов Марии Генриховны Глезер входит не только оптимизация диагностики и тактики ведения пациентов кардиологического профиля. На современном этапе развития нашего общества Марию Генриховну особенно интересуют проблемы женского здоровья.

Интенсивную научно-исследовательскую и лечебную работу профессор М.Г. Глезер успешно сочетает с активной общественной и организационной деятельностью, являясь президентом Московского научного общества по проблемам женского здоровья, председателем секции «Болезни системы кровообращения у женщин» Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), членом секций «Информирование и обучение кардиологических больных», «Сердечная недостаточность», «Неотложная кардиология» ВНОК, а также членом правления «Общества специалистов по сердечной недостаточности» (ОССН), председателем секции «Клиническая фармакология» и сопредседателем секции «Кардиология» Московского городского научного общества терапевтов, членом Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Heart Failure Association of the ESC.

С 2006 года и по настоящее время Мария Генриховна – главный редактор журнала «Проблемы женского здоровья». На протяжении многих лет она – заместитель главного редактора журнала «Клиническая геронтология», член редколлегии журналов «Сердце», «Клиническая фармакокинетика», «Кардиоваскулярная профилактика и терапия».

М.Г. Глезер – лауреат премии города Москвы 2006 года в области медицины, награждена грамотой Департамента здравоохранения города Москвы.

Высококвалифицированный врач-кардиолог, чуткий и внимательный к пациентам, Мария Генриховна обладает особенным обаянием, отзывчивостью и доброжелательностью. Это человек-учитель, внимательный к нуждам сотрудников вверенной ей лаборатории, их научному и профессиональному росту.

Коллективы кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППО Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, Городской клинической больницы № 59, редколлегия журнала «Проблемы женского здоровья», друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Марию Генриховну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, долгих лет жизни и творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения!

РЕФРАКТЕРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРОГРАФИИ

В современной кардиологии рефрактерная стенокардия (РС) представляет важную клиническую проблему даже на фоне значительных успехов ангио- и кардиохирургии. ***Цель исследования:*** *изучить встречаемость РС у мужчин и женщин со стабильной стенокардией в современной клинической практике.* ***Методы:*** *проанализированы истории болезни 418 пациентов, которым выполнялась коронароангиография (КАГ) по поводу стабильной стенокардии. Оценивали тяжесть стенокардии, поражение коронарного русла, а также дальнейшую тактику лечения.* ***Результаты:*** *в исследование были включены 117 (28%) женщин и 301 (72%) мужчина. Женщины были старше (средний возраст 64,8 ± 8,2 года в сравнении с 59,1 ± 9,6 года у мужчин; p < 0,001) и вместе с тем, меньше женщин имели указание в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда (48% против 66% у мужчин; p < 0,001). При КАГ атеросклеротические изменения коронарного русла не были выявлены у 20 (17%) женщин и 9 (3%) мужчин (p < 0,001). Напротив, значимое поражение коронарного русла чаще обнаруживалось у мужчин (у 65% в сравнении с 48% женщин; p = 0,002). Вмешательство (ЧТКА, АКШ) на коронарных артериях было выполнено 196 (78%) пациентам со значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла, при этом АКШ у женщин проводили реже, чем у мужчин (у 25 и 35% больных соответственно; p = 0,034). Реваскуляризацию миокарда невозможно было выполнить 55 (22%) пациентам со значимым поражением коронарного русла. При анализе тяжести стенокардии у 27 (49%) пациентов этой подгруппы отмечались редкие ангинозные приступы, у остальных 28 пациентов (11% от числа тех больных, кому была показана реваскуляризация) было в среднем 8 приступов в неделю, что указывало на наличие у них РС.* ***Заключение:*** *в условиях современного стационара с кардиохирургической службой РС отмечается у каждого десятого больного со значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла.*

Ключевые слова: женщины, мужчины, рефрактерная стенокардия, коронароангиография.

Refractory angina remains its clinical importance even in times of successful invasive cardiology and cardiac surgery. ***Objective:*** *to study the prevalence of refractory angina in real clinical practice and to identify gender differences.* ***Methods:*** *files of 418 patients, who underwent coronary angiography due to stable angina, were analyzed. Severity of angina, type of coronary artery lesions and further treatment tactics were assessed.* ***Results:*** *117 (28%) female and 301 (72%) male patients mean age of 64.8 ± 8.2 and 59.1 ± 9.6 years old were included in the study. Female patients had a history of myocardial infarction less often than male ones. 29 (7%) patients found to have clear coronary arteries; most of this subgroup were females. Significant lesions of coronary arteries requiring revascularization had 251 (60%) patients; it was performed in 196 (78%) of them – 117 (46%) underwent PTCA and 79 (32%) – CABG. Female patients comparatively less often than males were undergoing CABG (p = 0.03). In 55 (22%) patients it was not possible to perform myocardial revascularization. The analysis of angina severity revealed that 27 (49%) patients had rare anginal attacks, 28 (51%) patients had an average of 8 attacks per week. Therefore 28 (11% of all patients with indications to myocardial revascularization) considered to have a refractory angina.* ***Conclusions:*** *even in circumstances of modern clinical practice with cardiac surgery 11% of patients have a refractory angina.*

Key words: women, men, refractory angina, coronary angiography.

Д.А.Андреев[1], И.С.Любченко[1], А.А.Долецкий[1], С.А.Ярков[2], С.А.Кондрашин[1], Д.В.Кузьменков[1], Н.А.Ананичева[2]
[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
[2] Городская клиническая больница №7, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Любченко Инна Сергеевна, *аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*
Адрес: *1199926 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6,* ***тел.:*** *(926) 619-70-17,*
e-mail: *InnaLS@mail.ru*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет доминирует в структуре заболеваемости и причин смертности населения в развитых странах по всему миру. Распространенность основной формы ИБС, стенокардии напряжения, в странах Европы составляет 20–40 случаев на 1000 взрослого населения [1], в России – 27 случаев [2]. По результатам популяционных исследований известно также, что распространенность стенокардии у женщин на 20% выше, чем у мужчин [3].

Среди всех больных со стабильной стенокардией напряжения значительным остается число пациентов, у которых вмешательство на коронарных артериях по разным причинам невыполнимо, а медикаментозная терапия недостаточно эффективна (у 9% из числа больных, кому инвазивное вмешательство показано) [4–6]. В зарубежной литературе таких больных относят к группе рефрактерной стенокардии (РС), современное определение которой было предложено в 2002 г. Европейским обществом кардиологов. РС – это хроническое состояние (более трех месяцев), характеризующееся приступами стенокардии, возникающими вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий и недостаточности коронарного кровооб-

ращения, которые не удается контролировать комбинированной медикаментозной терапией в максимально переносимых дозах, а также чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧТКА) или аорто-коронарным шунтированием (АКШ) [5]. По данным Европейского общества кардиологов, рефрактерная форма стенокардии может встречаться у 5–10% всех больных, которым выполняется коронароангиография (КАГ) [5, 7]. При этом данные о гендерных различиях в частоте встречаемости РС в литературе отсутствуют.

Целью настоящего исследования было изучить частоту встречаемости РС у больных стабильной ИБС, которым была выполнена КАГ и у которых антиишемическая терапия является оптимальной.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Распространенность РС среди больных стабильной ИБС изучали в рамках ретроспективного исследования.

Место проведения

Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы № 7 г. Москвы и Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с апреля 2009 г. по сентябрь 2011 г.

Источники данных

Анализировали истории болезни больных, направленных для проведения КАГ. В исследование включали данные больных со стабильной стенокардией и не включали данные пациентов, которым КАГ была выполнена по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии. Учитывали тяжесть стенокардии (по классификации Канадской ассоциации кардиологов), особенности течения ИБС (наличие инфарктов миокарда в анамнезе), степень атеросклеротического поражения коронарных артерий (критерием значимого стеноза было сужение просвета основной артерии ⩾ 70% и главного ствола левой коронарной артерии ⩾ 50%). Результат КАГ оценивали врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения и кардиохирург для принятия решения о дальнейшей тактике лечения. При невозможности выполнения реваскуляризации миокарда частоту стенокардии дополнительно оценивали с помощью дневника, в котором пациенты самостоятельно в течение недели фиксировали каждый ангинозный приступ.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков выполнено в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, их сравнение в группах – с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для определения межгрупповых различий в качественных переменных использовали точный двусторонний критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

Были проанализированы истории болезни 418 пациентов со стабильной стенокардией, которым была проведена КАГ. Из них 301 мужчина (72%) и 117 женщин (28%). Женщины были старше, однако

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика мужчин и женщин со стабильной стенокардией

Показатели	Женщины, *n* = 117	Мужчины, *n* = 301	*p*
Возраст, годы	64,8 ± 8,2	59,1 ± 9,6	0,001
ФК стенокардии, абс. (%)			
I	4 (3)	2 (1)	0,543
II	69 (59)	219 (73)	0,094
III	40 (34)	81 (27)	0,151
IV	1 (1)	2 (1)	1,000
В анамнезе			
Инфаркт миокарда, абс. (%)	56 (48)	198 (66)	0,001
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	110 (94)	269 (89)	0,189
Сахарный диабет, абс. (%)	19 (16)	35 (12)	0,255
Реваскуляризация миокарда, абс. (%)	24 (21)	92 (31)	0,040
ЧТКА	21 (18)	71 (24)	0,238
АКШ	3 (3)	21 (7)	0,102

Примечание: ФК – функциональный класс.

доля больных, перенесших инфаркт миокарда, среди них была меньше (*табл. 1*). Частота больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом в сравниваемых группах не различалась.

Результаты КАГ

Из 92 пациентов с выполненным ранее ЧТКА возобновление стенокардии у 17 (18%) больных было связано с рестенозом в стенте (4% всех рассматриваемых случаев). При этом у 3 пациентов рестеноз выявлен в течение года после ЧТКА, у 11 – в течение 1–5 лет, еще у 3 – от вмешательства на коронарных артериях до рестеноза прошло более пяти лет. Из 24 больных, которым ранее было выполнено АКШ, у 2 (8%) пациентов причиной стенокардии стал гемодинамически значимый стеноз шунтов, у 2 (8%) – окклюзия (1% всех наблюдений). У всех пациентов после операции прошло более пяти лет.

Результаты анализа коронароангиограмм представлены в *таблице 2*. При коронарографии изменения коронарного русла не были обнаружены у 29 (7%) пациентов со стабильной стенокардией. Важно отметить, что большая часть этой подгруппы представлена женщинами – всего 20 пациенток (69% от всех «нормальных» ангиографий при общей доле женщин в выборке – 28%). У 251 (60%) из 418 больных стенокардией было выявлено атеросклеротическое поражение коронарного русла, требующее реваскуляризации. При этом у женщин реже наблюдались гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий.

Инвазивные вмешательства и медикаментозная терапия

На основании результатов КАГ при обнаружении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий инвазивное вмешательство было выполнено 196 (78%) пациентам из 251: 117 (47%) – ЧТКА и 79 (31%) – АКШ. Женщинам реже выполняли АКШ, тогда как частота проведения ЧТКА в сравниваемых группах была одинаковой. Операцию реваскуляризации невозможно было выполнить 55 (22%) больным. При этом кардиохирургами было отказано в реваскуляризации 26 (10%) пациентам, чаще всего из-за диффузного поражения коронарного русла либо наличия сопутствующей патологии, характеризующейся высоким периоперационным риском. Кроме того, 29 (12%) больных сами отказались от предложенного хирургического вмешательства. Таким образом, определению РС соответствовали 55 пациентов (22% от числа больных с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий).

Описание медикаментозной терапии 55 больных с РС на момент выписки из стационара представлено в *табл. 3*. Статистически значимых различий в назначении рекомендованных лекарственных препаратов мужчинам и женщинам обнаружено не было.

Частота РС с учетом числа приступов стенокардии

Проведенный анализ частоты приступов стенокардии после выписки из стационара (с помощью дневника) показал, что среди 55 больных, у которых реваскуляризация миокарда не была проведена, число приступов стенокардии составляло в среднем четыре в неделю (*рис. 1*). У 27 (49%) больных приступы стенокардии наблюдались достаточно редко – один приступ в неделю или вообще их отсутствие во время ведения дневника. У 28 (51%) пациентов в среднем отмечалось до 8 приступов стенокардии в неделю. Из этих 28 пациентов с частыми приступами стенокардии 6 ранее перенесли

Таблица 2

Тяжесть поражения коронарного русла по данным КАГ у мужчин и женщин со стабильной стенокардией

Показатели	Женщины, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)	*p*
Нормальная ангиографическая картина	20 (17)	9 (3)	0,001
Гемодинамически незначимые стенозы	41 (35)	97 (32)	0,643
Гемодинамически значимые стенозы	56 (48)	195 (65)	0,002
Поражение:			
– однососудистое	22 (19)	60 (20)	0,891
– двухсосудистое	14 (12)	57 (19)	0,110
– трехсосудистое	20 (17)	78 (26)	0,071
Выполнена реваскуляризация миокарда*	40 (71)	156 (80)	0,200
– ЧТКА	29 (52)	88 (45)	0,448
– АКШ	11 (20)	68 (35)	0,034
Не выполнена реваскуляризация миокарда	16 (29)	39 (20)	0,200

Примечание. * среди пациентов с гемодинамически значимыми стенозами.

Таблица 3

Медикаментозная терапия на момент выписки из стационара у пациентов с невозможностью выполнения реваскуляризации миокарда

Препараты	Все, абс.(%)	Женщины, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)	*p*
Бета-адреноблокаторы	53 (96)	16 (100)	37 (95)	1,000
Пролонгированные нитраты	39 (71)	10 (63)	29 (74)	0,515
Антагонисты кальция – дигидропиридиновые – недигидропиридиновые	17 (31) 14 (26) 5 (31)	5 (31) 3 (19) 1 (6)	12 (31) 11 (28) 2 (5)	1,000 0,734 1,000
Ингибиторы АПФ / БРА	50 (91)	14 (88)	36 (92)	0,622
Статины	53 (96)	16 (100)	37 (95)	1,000
Антитромботические препараты	55 (100)	16 (100)	39 (100)	1,000

Примечание: БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

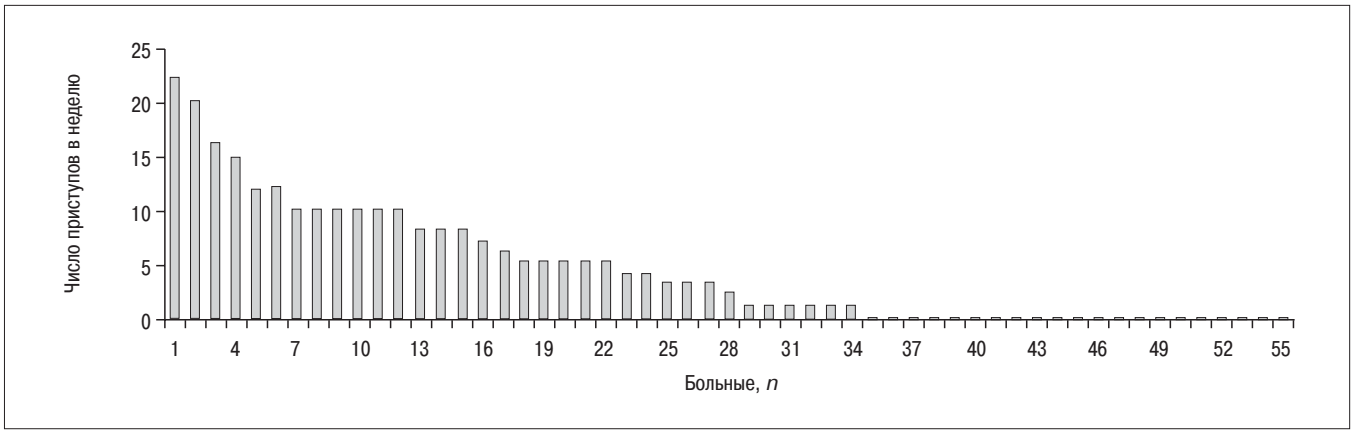

Рисунок 1. Распределение больных стабильной стенокардией* по числу приступов в неделю

Примечание. * проанализирована группа больных, у которых выполнение реваскуляризации миокарда было невозможно.

операцию реваскуляризацию миокарда: 4 (14%) больных – ЧТКА, 2 (7%) – АКШ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно общепринятому определению РС, к данной группе пациентов следует относить всех больных стабильной стенокардией, у которых невозможно проведение реваскуляризации миокарда и сохраняются приступы стенокардии, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение [5]. При этом для правильной оценки рефрактерности стенокардии необходимо учитывать не только функциональный класс, но и частоту ангинозных приступов. В рамках настоящей работы выделена подгруппа больных, состояние которых формально соответствует диагнозу РС, однако ангинозные приступы у этих пациентов настолько редки, что даже при наличии тяжелого поражения коронарного русла клинически стенокардия не является значимой, а следовательно, рефрактерной. Таким образом, более правильно считать больными РС тех пациентов, у которых приступы стенокардии встречаются относительно часто. В настоящем исследовании такая группа составила 28 больных – 11% от всех пациентов со значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла, а среднее число приступов ангинозных болей в неделю равнялось восьми. Гендерных различий по распространенности РС не выявлено. Анализ проводимой медикаментозной терапии позволяет полагать, что она была адекватной: при отсутствии противопоказаний назначались все необходимые группы препаратов для лечения стабильной ИБС.

В отечественной литературе сведения о частоте встречаемости РС отсутствуют. Полученные результаты сопоставимы с представленной в зарубежной литературе информацией. В частности, по данным крупного исследования, проведенного в Швеции, операцию реваскуляризации миокарда невозможно было выполнить у 6–9% больных с тяжелой стабильной стенокардией (не менее 10 приступов в неделю) [7]. В другой работе, выполненной

в американском кардиологическом центре, также на основании ангиографических данных, показано, что диагноз РС может быть выставлен в 12% случаев [8].

Одной из особенностей настоящей выборки больных с РС можно считать более низкую, чем в аналогичных зарубежных исследованиях, долю пациентов с выполненными ранее операциями реваскуляризации миокарда. В частности, отмечено, что ЧТКА ранее было выполнено у 14% больных РС, а АКШ – у 7%. По данным американских и европейских исследований, примерно 41% больных РС имеют в анамнезе ЧТКА и 67% – АКШ [6, 9]. Такое различие, вероятно, связано с длительным использованием методик реваскуляризации миокарда и более широкой их распространенностью в зарубежной клинической практике. В частности, в США в 2008 г. выполнено 163 тыс. операций АКШ, а в РФ – лишь 21 тыс. Аналогичным образом в РФ было выполнено в 2009 г. около 17 тыс. ЧТКА против более 1 млн процедур в США [10, 11].

В настоящем исследовании выявлено, что среди больных со стабильной стенокардией, которым выполняется КАГ, женщин в 2,5 раза меньше, чем мужчин. Данное наблюдение соотносится с общей распространенностью стенокардии в женской и мужской популяции [1, 2]. Также в настоящей работе отмечено, что среди всех пациентов со стенокардией у женщин чаще встречается «нормальная» ангиографическая картина. Это наблюдение подтверждается литературными данными. В частности, в исследовании WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) при выполнении КАГ пациенткам со стенокардией примерно в 37% случаев наблюдалась «нормальная» ангиографическая картина [12]. Авторы полагают, что наличие ангинозных приступов у данной группы больных связано с нарушением микроциркуляции в коронарном русле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже в условиях высокой кардиохирургической активности доля больных РС остается достаточно большой, что подтверждает клиническую значимость проблемы в современной кардиологии. Вместе с тем для более точного определения истинной РС требуется дополнительная оценка клинического состояния больных. Несмотря на то, что женщинам по поводу стабильной стенокардии КАГ выполняется реже, распространенность РС одинакова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
2. Заболеваемость населения России в 2008. Статистические материалы. М. 2009. (электронная версия МЗ и СР РФ, Департамента развития медицинской помощи и курортного дела, ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава»).
3. Hemingway H., Langenberg C., Damant J., et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. Circulation 2008; 117(12): 1526–36.
4. Manchanda A., Aggarwal A., Aggarwal N., Soran O. Management of refractory angina pectoris. Cardiol J 2011; 18(4): 343–51.
5. Mannheimer C., Camici P. Chester M.R., et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J 2002; 23: 355–70.
6. Brorsson B., Persson H., Landelius P., Werkö L. Smärtor i blöstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandlibg. Stockholm, Sweden. Statens begedning för utvärdering av medicinsk metodik; 1998. Report 140.
7. DeJongste M.J., Tio R.A., Foreman R.D. Chronic therapeutically refractory angina pectoris. Heart 2004: 90225–30.
8. Mukherjee D., Bhatt D.L., Roe M.T., et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis – How many patients might be eligible? Am J Card 1999; 84: 598–600.
9. Soran O. Treatment options for refractory angina pectoris: Enhanced external counterpulsation therapy. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2009; 11: 54–60.
10. Сыркин А.Л., Свет А.В., Долецкий А.А. Современная реабилитация больных стабильной ишемической болезнью сердца. Вестник семейной медицины 2009; 3: 32–9.
11. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2009 год. М.: НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН, 2010.
12. Bairey Merz C.N., Kelsey S.F., Pepine C.J., et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: protocol design, methodology and feasibility report. J Am Coll Cardiol 1999; 33(6): 1453–61.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) находятся на первом месте среди причин смерти населения в развитых странах. При этом, смертность от ССЗ у мужчин снижается, тогда как у женщин – неуклонно растет. ***Цель исследования:*** *изучить особенности течения инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин и женщин, а также причины их смерти в стационаре.* ***Методы:*** *проведен ретроспективный анализ течения подтвержденного ИМ у 440 человек (из них 33% – женщин).* ***Результаты:*** *течение ИМ у женщин чаще, чем у мужчин, осложнялось острой сердечной недостаточностью (у 11,8 и 2,2% соответственно; p = 0,011), кардиогенным шоком (4,2 и 1,5%; p = 0,004), ранней постинфарктной стенокардией (26,1 и 17,2%; p = 0,044), разрывом миокарда с развитием гемотампонады (22%, ни одного случая у мужчин). Женщинам реже проводилась реперфузия миокарда (у 27,4 в сравнении с 63,7% у мужчин; p < 0,001). Госпитальная летальность у женщин с ИМ была выше, чем у мужчин (21,8 и 7,5% соответственно; p < 0,001).* ***Заключение:*** *среди женщин, перенесших ИМ, выше летальность и вероятность развития жизнеугрожающих осложнений.*

Ключевые слова: женщины, мужчины, инфаркт миокарда, летальность, осложнения.

Cardiovascular diseases (CVD) take first place of mortality in developed countries. The CVD mortality rate decreased in men and increased in women. ***Objective:*** *to evaluate gender peculiarities on myocardial infarction (MI) in men and women and the causes of their death in hospital.* ***Methods:*** *retrospective analysis of confirmed myocardial infarction in 440 patients (33% women) was performed.* ***Result:*** *clinical course of MI in women was frequently complicated with acute heart failure (11.8 and 2.2% correspondingly; p = 0.011), cardiogenic shock (4.2 and 1.5 %; p = 0.004), early post infarction angina (26.1 and 17.2%; p = 0.044), myocardium disruption with tamponade (22% in women and 0% in men). Women rarely needed myocardium reperfusion (27.4 and 63.7% accordingly, p < 0.001). Hospital mortality in women with MI was higher than in men (21.8 and 7.5% correspondingly, p < 0.001).* ***Conclusion:*** *women experienced MI had higher mortality and high risk of life-threatening complications.*

Key words: women, men, myocardial infarction, mortality, complications.

С.А.Болдуева, Н.А.Тростянецкая, И.А.Леонова, А.М.Лила, В.С.Феоктистова, Н.С.Третьякова, И.В.Ярмош
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Болдуева Светлана Афанасьевна, *д.м.н., проф., заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова*
Адрес: *195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47, павильон 16,*
тел.: (812) 545-32-53,
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания стойко занимают первое место в структуре причин смерти во всем мире [1, 2]. Благодаря проводимым профилактическим мероприятиям в большинстве развитых стран наметилась некоторая тенденция к снижению смертности по кардиальным причинам [3], но не в женской популяции [4]. Так, согласно данным Американской ассоциации сердца, в США ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают 32 млн женщин и 30 млн мужчин; ИБС является причиной смерти у 21% мужчин и 23% женщин [5]. По данным же отечественной статистики, болезни системы кровообращения являются причиной смерти мужчин в 48,0%, женщин – в 66,2% случаев [6]. В свою очередь, по данным ВОЗ, у женщин ИБС занимает первое место среди всех причин смерти как во всем мире (12,2%), так и в странах Европы и Северной Америки (14,8–15,8%) [7].

Несмотря на то, что в структуре заболеваний, отнесенных в группу ИБС, инфаркт миокарда (ИМ) у женщин регистрируется реже, чем у мужчин, уровень летальности при данном заболевании у женщин выше [8]. По данным Американской ассоциации кардиологов, в течение года от недиагностированного ИМ умирают 38% женщин и 25% мужчин [9]. В Испании риск смерти для женщин в течение 28 дней после появления симптомов ИМ в 1,9 раза выше, чем для мужчин [10]. Согласно результатам исследования OPTIMAAL, при остром ИМ внутрибольничная летальность выше у женщин, чем у мужчин [11]. Было показано, что среди более молодых женщин с ИМ госпитальная летальность выше, чем среди мужчин такого же возраста [12]. Несмотря на высокие показатели летальности, женщины, госпитализированные по поводу ИМ, по сравнению с мужчинами получают менее адекватную терапию: по данным Европейского общества кардиологов, женщинам с ИМ реже проводится реперфузионная терапия, а также коронарография

[13], реже, чем мужчинам, назначаются β-адреноблокаторы и статины [14].

Более высокую летальность у женщин при ИБС зачастую связывают с тем, что к моменту возникновения клинических проявлений у женщин имеется большее число сопутствующих заболеваний, осложняющих течение ИБС и влияющих на прогноз. Однако единственная ли это причина, остается неясным. Исследований, посвященных данному вопросу, к настоящему времени недостаточно.

Цель настоящего исследования – изучить особенности течения ИМ у женщин в условиях современной кардиологической клиники.

МЕТОДЫ

Источники данных

Анализировали истории болезни больных, госпитализированных в клинику кардиологии СПбГМА им. И.И. Мечникова в течение 2008–2009 гг.

Проанализированные данные

В исследовании изучали данные пациентов, госпитализированных с ИМ, подтвержденным клинической картиной, данными электрокардиограммы (ЭКГ) и биомаркерами некроза миокарда. В исследование не включали данные больных с тяжелой сопутствующей патологией, потенциально влияющей на прогноз основного заболевания.

Больным проводилось обследование и лечение согласно стандартам, разработанным Всероссийским обществом кардиологов [15]. В частности, выполнялось обследование, включающее клинический, биохимический анализы крови, липидограмму, ЭКГ в первые сутки госпитализации и в динамике, эхокардиографию и суточное мониторирование ЭКГ на 7–12-е сутки ИМ. Коронарография с последующим решением вопроса о способе реваскуляризации выполнялась либо по экстренным показаниям в первые 12–24 часа ИМ, либо при невозможности вмешательства в данные сроки – на 10–14-е сутки ИМ.

Все пациенты при отсутствии противопоказаний получали медикаментозную терапию: дезагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина, статины, антикоагулянты, нитраты.

Статистический анализ

Обработку данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, их сравнение в независимых выборках – с помощью *t*-критерия Стьюдента. Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью критерия Пирсона χ^2 или критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

Общее число пациентов, данные которых были включены в исследование, составило 440 человек, из них 295 (67%) мужчин и 145 (33%) женщин. Средний возраст обследованных мужчин – 57,3 ± 11,1 года, женщин – 66,7 ± 10,5 года ($p < 0,001$).

Поскольку часть пациентов, как будет описано далее, умерли в течение первых суток ИМ, зачастую поступали в крайне тяжелом состоянии, некоторые данные анамнеза не могли быть у них уточнены, а также не могли быть выполнены некоторые диагностические мероприятия. Исходя из вышеуказанного часть параметров, включая факторы риска, данные лабораторных и инструментальных обследований, представлена для выживших больных – 273 мужчин и 119 женщин.

Среди модифицируемых факторов в обеих группах были выявлены следующие статистически значимые различия: мужчины чаще курили, тогда как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет чаще диагностировались у женщин (*табл. 1*). Обращает на себя внимание, что женщины чаще переносили ИМ на фоне анемии (Hb < 120 г/л), чем мужчины (32,6 и 5,9%; $p < 0,001$). Соотношение между Q и не-Q ИМ у мужчин и женщин было примерно одинаковым (86,8 и 13,2% у мужчин и 83,2% и 16,8% у женщин, соответственно, $p = 0,345$). Не было зафиксировано различий и в локализации ИМ (у мужчин передне-боковой 53,9%, задне-нижний 43,7%, циркулярный 2,4%; у женщин – 49,6; 46,2 и 4,1% соответственно, $p = 0,287$).

При поступлении до назначения статинов пациентам проводилось определение липидов в крови. У женщин по сравнению с мужчинами отмечен более

Таблица 1

Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных

Показатели	Мужчины (n = 273), абс. (%)	Женщины (n = 119), абс. (%)	p
Курение	168 (61,5)	23 (19,3)	0,001
АГ	219 (80,2)	114 (95,8)	0,001
ИМТ > 28 кг/м^2	56 (20,5)	47 (39,5)	0,002
Сахарный диабет	32 (11,7)	35 (29,4)	0,002

высокий уровень общего холестерина (6,0 ± 5,3 и 5,4 ± 1,3 ммоль/л соответственно; $p < 0,001$) и липопротеидов низкой плотности (4,19 ± 2,91 и 3,49 ± 1,05 ммоль/л соответственно; $p < 0,05$).

Исходы госпитального периода

За время госпитализации умерли 48 (12,2%) человек, из них мужчин – 22, женщин – 26 (летальность соответственно 7,5 и 21,8%; $p < 0,001$). В первые сутки после развития ИМ скончались 12 (55%) из 22 умерших мужчин и 20 (77%) из 26 умерших женщин. Таким образом, досуточная госпитальная летальность составила 4,1% для мужчин и 13,8% для женщин ($p < 0,001$). При сравнении среднего возраста умерших мужчин и женщин выяснилось, что он был практически одинаков: 70,2 ± 16,2 года у мужчин и 69,5 ± 6,4 года у женщин ($p = 0,950$).

По данным патологоанатомического исследования, проведенного у 39 из 48 умерших пациентов, ведущей причиной смерти являлась острая сердечно-сосудистая недостаточность (у 83% мужчин и 72% женщин; $p = 0,20$). Обращает на себя внимание, что причиной летального исхода у 22% умерших женщин был разрыв миокарда с развитием гемотампонады перикарда, в то время как у мужчин случаев разрыва миокарда зафиксировано не было.

Осложнения госпитального периода

Острая сердечная недостаточность (СН), кардио-генный шок, пароксизмы фибрилляции предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков чаще развивались у женщин, чем у мужчин, тогда как по частоте развития нарушений проводимости, требующих временной электрокардиостимуляции (ВЭКС), различий отмечено не было (*табл. 2*). Такое осложнение, как ранняя постин-фарктная стенокардия ($p = 0,044$), чаще встречалось у женщин, рецидив ИМ – одинаково часто. По данным эхокардиографии, низкая фракция выброса ЛЖ (< 55%) встречалась у женщин и мужчин с одинаковой частотой ($p = 0,75$). Не было обнаружено различий также и в частоте формирования аневризмы левого желудочка ($p = 0,300$; *рис. 1*).

Таблица 2

Осложнения острого ИМ у мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n = 273), абс. (%)	Женщины (n = 119), абс. (%)	p
Острая СН	6 (2,2)	14 (11,8)	0,011
Кардиогенный шок	4 (1,5)	9 (4,2)	0,004
Пароксизмы ФП	15 (5,5)	15 (12,6)	0,020
ЖТ/ФЖ	13 (11,4)	6 (12,6)	0,017
Нарушения проводимости*	20 (7,3)	8 (6,7)	0,831
РПС	47 (17,2)	31 (26,1)	0,044
Рецидив ИМ	17 (6,2)	14 (11,8)	0,062

Примечание. СН – сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков; *нарушения проводимости, требующие временной электрокардиостимуляции, РПС – ранняя постинфарктная стенокардия.

Нами была проанализирована тяжесть хронической СН при выписке из стационара. У женщин более высокие (III–IV) функциональные классы (ФК) хронической СН по NYHA отмечались чаще ($p = 0,038$): I ФК зарегистрирован у 114 (41,7%) мужчин и 36 (30,3%) женщин, II ФК – у 140 (51,4%) мужчин и 67 (56,3%) женщин, III и IV ФК – у 19 (6,95%) мужчин и 16 (13,4%) женщин соответственно.

Коронарографическое исследование

В ходе госпитализации коронарография для оценки состояния коронарного русла и выбора тактики дальнейшего лечения была выполнена у 228 (83,5%) из 273 мужчин и у 64 (53,8%) из 119 женщин ($p < 0,001$). Коронарография выполнялась в первые сутки развития заболевания. По данным коронарографии, у мужчин чаще встречалось однососудистое и двухсосудистое поражение коронарного русла, тогда как у женщин – трехсосудистое атеросклеротическое повреждение и поражение ствола левой коронарной артерии (*табл. 3*). Женщины также чаще переносили ИМ при неизмененных артериях или при их незначимом стенозировании (< 50% просвета сосуда).

Лечение

Нами были изучены особенности ведения пациентов в зависимости от пола, в том числе частота и вид реперфузионной терапии. Как видно из

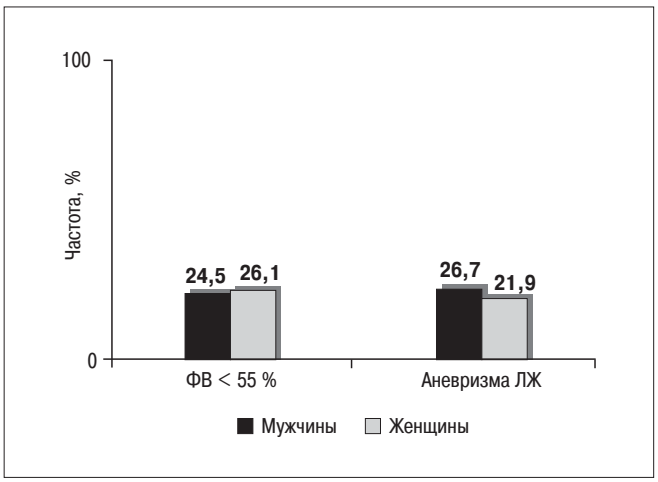

Рисунок 1. Низкая ФВ и аневризма ЛЖ по данным эхокардиографического исследования

Таблица 3

Поражение коронарного русла у обследованных больных по данным коронарографии

Показатели	Мужчины (n = 228), абс. (%)	Женщины (n = 64), абс. (%)	p
Поражение			
– однососудистое	83 (36,4)	15 (23,4)	0,052
– двухсосудистое	73 (32,0)	11 (17,2)	0,020
– трехсосудистое	68 (29,8)	32 (50,0)	0,002
Стеноз ствола ЛКА	25 (11,0)	9 (14,1)	0,001
Незначимое поражение	4 (1,8)	6 (9,4)	0,001

Таблица 4

Частота проведения реперфузионной терапии в первые сутки ИМ у мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n = 273), абс. (%)	Женщины (n = 119), абс. (%)	p
Системный тромболизис			
– догоспитальный	26 (9,5)	6 (5,0)	0,136
– госпитальный	50 (18,3)	10 (8,4)	0,001
Ангиопластика и стентирование	98 (35,9)	23 (19,3)	0,001
Реперфузионная терапия (всего)	174 (63,7)	39 (27,4)	0,001

таблицы 4, системный тромболизис на догоспитальном этапе проводился одинаково часто в обеих группах, в то время как на госпитальном этапе реже проводился женщинам, чем мужчинам. При этом частота «поздних» госпитализаций больных в сравниваемых группах не различалась: после 24 часов с момента возникновения ИМ поступили 55 (46,2%) из 119 женщин и 114 (41,8%) из 273 мужчин (p = 0,413). Первичная ангиопластика и стентирование также значительно чаще выполнялись мужчинам, чем женщинам. В целом реперфузионная терапия в полтора раза чаще проводилась у мужчин, чем у женщин. Отсроченная ангиопластика и стентирование также чаще проводились мужчинам, чем женщинам: у 105 (38,5%) против 25 (21,0%; p < 0,001).

При анализе медикаментозной терапии, назначенной при выписке, различий в частоте назначения β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и дез-агрегантов мужчинам и женщинам обнаружено не было (*табл. 5*). Вместе с тем статины несколько чаще применялись у мужчин, несмотря на то, что уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности был выше у женщин. Мононитраты, являющиеся компонентом симптоматической терапии, чаще использовались у женщин.

Таблица 5

Терапия, рекомендованная при выписке из стационара

Препараты	Мужчины (n = 273), абс. (%)	Женщины (n = 119), абс. (%)	p
β-адреноблокаторы	272 (96,6)	115 (96,6)	1,000
Дезагреганты	272 (96,6)	117 (98,3)	0,170
Ингибиторы АПФ	272 (96,6)	112 (94,1)	0,231
Статины	234 (85,7)	94 (79,0)	0,090
Мононитраты	60 (22,0)	39 (32,8)	0,023

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных нами данных показал, что у женщин ИМ развивается в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, и, соответственно, к этому возрасту женщины имеют больший спектр факторов риска ССЗ и сопутствующей патологии: АГ, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию, анемию. Эта информация соответствует данным мировой литературы [6, 16–19]. В последние годы все чаще говорится о высокой госпитальной летальности женщин, переносящих ИМ, по сравнению с мужчинами. Считается, что этот факт обусловлен возрастом и более тяжелым соматическим статусом женщин. Тем не менее имеются публикации о более высокой летальности у молодых женщин с ИМ, хотя причина этого феномена остается неясной [20]. Мы проанализировали средний возраст умерших и выявили, что он не отличался у мужчин и женщин, что совпадает с литературными данными [15]. Обращает на себя внимание значительно более высокая госпитальная летальность у женщин по сравнению с мужчинами, причем основная часть женщин умерли в первые сутки пребывания в стационаре. В структуре осложнений отмечается большое число разрывов миокарда с развитием гемотампонады у женщин, что, возможно, и объясняет такой высокий процент ранней госпитальной летальности.

Данные литературы, касающиеся локализации и объема ИМ у мужчин и женщин, противоречивы. Встречаются работы, в которых говорится, что женщины чаще переносят не-Q ИМ [21], в других сообщениях обсуждается зависимость этих показателей от возраста [22]. По нашим данным, разницы по этим характеристикам ИМ у мужчин и

женщин получено не было. У женщин чаще встречается многососудистое поражение коронарных артерий, а также ИМ на фоне малоизмененных венечных артерий, что также соответствует данным литературы [23].

Следует отметить, что коронарография чаще выполнялась мужчинам, причем данная тенденция наблюдается не только в нашей стране [13, 17].

Учитывая более тяжелый соматический статус и возраст к моменту ИМ, более тяжелое поражение коронарных артерий и меньшее число проведенных СТЛ, ангиопластики и стентирования в остром периоде, у женщин закономерно чаще встречалось более осложненное течение ИМ: развитие острой СН, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий и желудочков, ранняя постинфарктная стенокардия. Столь существенная разница в частоте проведения тромболитической терапии у мужчин и женщин, возможно, объяснялась наличием у женщин большего количества относительных противопоказаний: пожилой возраст, анемия, опасение развития геморрагических осложнений.

Данные о том, что женщинам значительно реже проводится реперфузионная терапия, несмотря на сходные с мужчинами сроки госпитализации, соответствуют результатам Европейских регистров последнего десятилетия [24]. Зарубежные авторы на настоящий момент не находят убедительных объяснений причинам этого факта. Обсуждается, что меньшее число эндоваскулярных вмешательств связано с анатомическими особенностями строения коронарного русла у женщин: артерии малого диаметра, незначимое поражение коронарного русла [24, 25].

Что касается консервативной терапии, различий в назначении таких основных препаратов, влияющих на прогноз, как β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, дезагреганты, между мужчинами и женщинами получено не было. Вместе с этим, статины несколько реже назначались женщинам, возможно, из-за опасения полипрагмазии у пациенток пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями. Полученные нами данные в отношении статинов совпадают с результатами мировых исследований [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с ИМ, несмотря на более тяжелое течение заболевания, реже используются современные методы лечения, в том числе системный тромболизис, ангиопластика и стентирование, что может неблагоприятно влиять на прогноз болезни. Женщины, госпитализированные с ИМ, в среднем на 10 лет старше мужчин, однако средний возраст умерших мужчин и женщин одинаков. У женщин выше госпитальная летальность при ИМ, в том числе за счет летальности в первые сутки. Женщины, переносящие ИМ, имеют более тяжелый соматический статус, чем мужчины: у них чаще встречаются АГ, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, анемия. Течение острого ИМ у женщин чаще осложняется острой СН, кардиогенным шоком, ранней постинфарктной стенокардией, разрывом миокарда с развитием гемотампонады. По данным коронарографии, у женщин чаще выявляют многососудистое поражение венечных артерий и вовлечение главного ствола левой коронарной артерии, а также незначимые стенозы и неизмененные коронарные артерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2010; 121(1): 170.
2. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G., et al. Representation of elderlypersons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001; 286: 708–13.
3. Mosca L., Mochari H., Christian A.H., et al. National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. Circulation 2006; 113: 525–34.
4. Zhang Y. Cardiovascular diseases in American women. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20(6): 386–93.
5. Chandra N.C., Ziegelstein R.C., Rogers W.J., et al Observation of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. Arch Int Med 1998; 158(9): 981–8.
6. Землянова Е.В., Семенова В.Г. Анализ динамики смертности населения в России и странах Европы. М., 2007: 120.
7. World Health Organization Report 2010. Доступно на: http://www.who.int/en.
8. Barakat K., Wilkinson P., Suliman A., et al. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. Am Heart J 2000; 140: 740–6.
9. American Heart Association (AHA). 2001 heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association. 2000.
10. Perez G., Marrugat J., Sala J., et al. Myocardial Infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. J Clin Epidem 1993; 46: 1173.

11. Vaccarino V., Berkman L.F., Krumholz H.M., et al. Long-term outcome of myocardial infarction in women and men: a population perspective. Am J Epidem 2000; 152: 965–73.
12. Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trials and registry data. Cardial Rev 1999; 7: 117–20.
13. Trappolini M., Chilotti F.M., Rinaldi R., et al. Sex differences in incidence of mortality after acute myocardial infarction. Ital Heart J 2002; 3(7): 759–66.
14. Marrugat J., Sala J., Masia R., et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. JAMA 1998; 280: 1405–9.
15. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского общества кардиологов. М., 2009.
16. Холдрайт Д. Распространенность, этиология и прогноз ишемической болезни сердца у женщин. Сердце и метаболизм 2002; 7: 7–12.
17. Milcent C., Dormont B., Durant-Zalesky I., Steg P.G. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. Circulation 2007; 115: 833–9.
18. Catipovic-Veselica K., Glavas B., Kristek J., Sram M. Components of type A behavior and two year prognosis of patients with acute coronary syndrome. Psyhol Rep 2001; 89(3): 465–75.
19. Bello N., Mosca L. Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women. Progr Cardiovasc Dis 2004; 46(4): 287–95.
20. Чазова И.Е., Сметанник В.П., Балан В.Е. и соавт. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери– и в постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Consilium Medicum 2008; 6(10): 4–17.
21. Campbell D.J. Why do men and women differ in their risk of myocardial infarction? Eur Heart J 2008; 7(29): 835–7.
22. Барбараш О.Л.., Якушева Е.Ю., Тарасов Н.И. Инфаркт миокарда у женщин: особенности клиники и ведения больных. Проблемы женского здоровья 2007; 1(2): 39–46.
23. Marco Stramba-Badiale. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. Eur Heart J 2010; 31(14): 1677–81.
24. Airaksinen K.E., Ikaheimo M.J., Linnaluoto M. Gender difference in autonomic and haemodinamic reactions to abrupt coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 301–6.
25. Куимов А.Д. Инфаркт миокарда у женщин. Новосибирск: Наука, 2006: 132.

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Тромбоэмболические осложнения составляют одну из серьезных медицинских проблем. Требуют дополнительного изучения факторы, вызывающие развитие таких осложнений у женщин с метаболическим синдромом. ***Цель исследования:*** *изучить распространенность и выраженность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у пациенток с метаболическим синдромом и их связь с антропометрическими показателями, параметрами углеводного и липидного обмена.* ***Методы:*** *в исследование включали женщин с признаками метаболического синдрома, которым проводилось определение антропометрических, гемодинамических и биохимических параметров, а также оценивалось состояние системы гемостаза.* ***Результаты:*** *нарушения в системе гемостаза (снижение протромбинового отношения, укорочение АЧТВ, гиперфибриногенемия, повышение активности VII, VIII и IX факторов свертываемости, увеличение концентрации Д-димера, снижение активности антитромбина III, повышение уровня гомоцистеина) были выявлены у 54 (90%) обследованных. У 34 (57%) женщин отмечались наличие одновременно нескольких патологических сдвигов в системе свертываемости и снижение факторов защиты.* ***Заключение:*** *выявлена высокая распространенность различных протромбогенных нарушений в свертывающей и противосвертывающей системах у пациенток с метаболическим синдромом. Получены данные о связи отдельных нарушений гемостаза с антропометрическими и биохимическими признаками метаболического синдрома.*

Ключевые слова: женщины, метаболический синдром, гемостаз.

Thrombotic complications are serious medical problem. Factors of thrombotic complications in women with metabolic syndrome need special studies. ***Objective:*** *to study the prevalence and evidence of hemostasis disorders and its relation to anthropometric parameters, glucose and lipid tests.* ***Methods:*** *the study included women with symptoms of metabolic syndrome. Anthropometric, hemodynamic, hemostatic and biochemical parameters were tested.* ***Results:*** *the disorders in hemostasis system (decrease of prothrombin index, decrease of APTT, increase of fibrinogen concentration and activity of VII, VIII and IX coagulation factors, increase of B-dimer concentration, decrease of antithrombin III, increase of homocystein) were revealed in 54 (90%) of women. Several pathological shifts in coagulation system and defense factors system had 34 (57%) of women.* ***Conclusion:*** *risk factors of pro-thrombogenic disorders in coagulation and anticoagulation systems are highly prevalent in patients with metabolic syndrome. Obtained data shows the connection between anthropometric and biochemical parameters of metabolic syndrome.*

Key words: women, metabolic syndrome, hemostasis.

В.Н.Шишкова,
А.Ю.Ременник

Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Шишкова Вероника Николаевна,
к.м.н., старший научный сотрудник отдела нейрореабилитации ЦПРН
Адрес: *109240 Москва, Яузская, 11,*
тел.: *(916) 656-71-81,*
e-mail: *veronika-1306@mail.ru*

Больные с абдоминальным типом ожирения часто имеют сочетание нескольких факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний [1]. Как результат, основными причинами инвалидности и наступления смерти таких больных являются заболевания сердечно-сосудистой системы – инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность [2]. Абдоминальное ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности периферических тканей, что играет пусковую роль в развитии сахарного диабета (СД) 2-го типа [3]. В 60-е годы прошлого столетия делались попытки комплексного анализа метаболических нарушений, ускоряющих развитие ИБС и СД 2-го типа [4]. В 1988 г. G.Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию понятием «синдром X», впервые высказал предположение о том, что основой этих нарушений может быть инсулинорезистентность [5]. В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с абдоминальным ожирением, объединили в понятие «метаболический синдром». В настоящий момент предложены пять групп диагностических критериев метаболического синдрома [3, 6].

Тромбоэмболические осложнения составляют одну из серьезных медицинских проблем. Причины, вызвавшие эти осложнения, многообразны: это и большая группа пациентов с нарушениями сердечного ритма – фибрилляцией предсердий, а также те пациенты, у которых тромбоэмболические осложнения вызваны лечебными антиаритмическими мероприятиями. Но существуют и другие причины, независимые от наличия фибрилляцией

предсердий – это наличие соматического и абдоминального ожирения, малая подвижность или длительный постельный режим, развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также генетически детерминированные изменения в системе гемостаза. Сочетание нескольких таких факторов риска у одного пациента указывает на крайне высокий риск развития тромбоэмболических осложнений.

Первичная профилактика разработана далеко не для всех категорий риска, дальше всех на сегодняшний день продвинулись в первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Принятие в августе 2010 г. обновленных европейских рекомендаций, а в октябре 2011 г. и отечественных рекомендаций по лечению и профилактике фибрилляций предсердий было продиктовано принципиальными изменениями не только в лечении аритмии, но и в профилактике таких грозных осложнений, как тромбоэмболические осложнения. Согласно рекомендациям как только фибрилляция предсердий впервые установлена, следует сразу же стратифицировать риск развития тромбоэмболических осложнений и принять решение о назначении антитромботической терапии.

Появились и новые антикоагулянты, один из первых, дабигатрана эксилат (Прадакса), как показало исследование RE-LY, в дозе 150 мг 2 раза в сутки по своей эффективности в профилактике ишемических инсультов превзошел варфарин при том же риске геморрагических осложнений, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки дабигатрана эксилат (Прадакса) оказался эквивалентным варфарину по эффективности при значительно меньшем риске кровотечений [7]. Дополнительным преимуществом нового препарата является отсутствие необходимости постоянного контроля параметров гемостаза (МНО) и титрации дозы в зависимости от них. Это обстоятельство делает дабигатрана эксилат еще более перспективным препаратом, особенно в тех регионах, где нет возможности постоянно контролировать МНО. Однако сегодня при других состояниях, связанных с повышенным риском возникновения тромбоэмболических осложнений, в том числе при абдоминальном ожирении, метаболическом синдроме и СД 2-го типа, изменения в состоянии системы гемостаза находятся лишь на стадии активного изучения.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности и выраженности нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у пациенток с метаболическим синдромом, с анализом связи этих нарушений с антропометрическими показателями, параметрами углеводного и липидного обмена.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на базе Центра патологии речи и нейрореабилитации (Москва) в период с октября 2011 г. по январь 2012 г.

Участники исследования

В исследование включали женщин с признаками метаболического синдрома, наличие которого устанавливалось согласно критериям ВНОК (2007 г.) [6]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии [ОТ] > 88 см);
- гликемия натощак 6,0–6,9 ммоль/л и/или гликемия через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы 7,8–11,0 ммоль/л;
- уровень триглицеридов ⩾ 1,7 ммоль/л;
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,2 ммоль/л;
- холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л;
- наличие АГ либо артериальное давление (АД) ⩾ 130/85 мм рт. ст.

Критерии невключения: СД 1-го типа, ИБС, ранее диагностированные генетические или приобретенные коагулопатии, бронхиальная астма и дыхательная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в крови в 2 раза более нормы), заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, хронический алкоголизм, онкологические заболевания, прием контрацептивных препаратов, вторичная АГ, беременность и лактация, участие пациента в любом другом исследовании в течение последних 30 дней перед отбором в данное исследование.

Обследование

При включении в исследование анализировались наследственность, статус курения, уровень потребления алкоголя, диетические предпочтения, течение АГ и сопутствующих заболеваний. Измерялись систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД), ЧСС в покое, рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) и отношение ОТ/ОБ. Проводилось ЭКГ-исследование в 12 отведениях в покое в положении лежа, определение в крови уровня показателей липидного спектра (общий холестерин,

триглицериды, ЛПВП; значения ЛПНП рассчитывались), глюкозы натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы, АЛТ, АСТ. Все параметры определялись в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «I Lab 650» (Instrumentation laboratory, США). Также у всех пациенток определялся уровень гомоцистеина в плазме натощак методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Исследование гемостаза

Состояние свертывающей системы оценивалось на основании определения параметров плазменного гемостаза (протромбиновое время, протромбиновое отношение, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ], концентрации фибриногена), а также активности факторов коагуляции VII (FVII), VIII (FVIII), IX (FIX) в плазме крови. В качестве показателя противосвертывающей системы исследовалась активность антитромбина III, определялась концентрация компонента фибринолитической системы – Д-димера. Референсные значения для изучаемых показателей системы гемостаза представлены в *таблице 2*. Определение данных параметров гемостаза проводилось на автоматическом анализаторе «ACL-9000» (Instrumentation laboratory, США) в лаборатории Центра патологии речи и нейрореабилитации.

Статистический анализ

Обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных переменных выполнено с помощью медианы (25; 75 процентили). Для оценки связи изучаемых признаков проводился корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми считали различия либо связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В результате проведенного первичного скрининга пациентов с ожирением в исследование были включены 60 женщин в возрасте от 30 до 69 лет, медиана возраста составила 53 (41; 60) года. Основные клинические характеристики сформированной выборки представлены в *таблице 1*.

Анализ параметров гемостаза

Протромбиновое и тромбиновое время у всех пациенток были в пределах референсных значений (*табл. 2*). О наличии прокоагулянтного состояния свидетельствовали низкие значения (< 0,88) протромбинового отношения – у 32 (53%) пациенток, АЧТВ (< 24 с) – у 5 (8%), гиперфибриногенемия (уровень фибриногена в плазме крови > 4,0 г/л) – у 24 (40%), повышение активности VII, VIII и IX факторов коагуляции – у 18 (30%), 11 (19%) и 6 (10%) женщин соответственно. При этом низких значений (ниже референсного интервала) приведенных показателей выявлено не было. Активность фибринолитической системы изучалась путем определения концентрации D-димера, которая у 10 (18%) обследованных женщин была повышена (> 255 нг/мл), и активности антитромбина III – снижена у 3 (5%) женщин. Повышенная концентрация гомоцистеина была обнаружена у 46 (76%) пациенток.

В целом те или иные протромбогенные нарушения в системе гемостаза (снижение ПО, укороче-

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Параметры	Значение
Вес, кг	92,5 (80,5; 101,0)
ИМТ, кг/м^3	33,0 (29,5; 35,0)
ОТ, см	102,0 (95,5; 105,0)
ОБ, см	105,5 (99,5; 110,0)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6 (5,0; 6,5)
Глюкоза через 2 часа ПГТТ, ммоль/л	6,9 (6,5; 7,8)
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 (5,9; 6,7)
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,5; 4,3)
ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,88; 1,01)
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,6; 1,8)
САД, мм рт. ст.	140 (125; 145)
ДАД, мм рт. ст.	85 (80; 90)
Курение	4 (6%)

Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

Таблица 2

Результаты оценки параметров гемостаза

Показатель	Референсный диапазон	Определенные значения
Протромбиновое время, с	9,1–12,1	11,1 (11,0; 11,6)
Протромбиновое отношение	0,88–1,15	0,87 (0,84; 0,92)
Тромбиновое время, с	11,0–17,8	15,0 (14,8; 16,5)
АЧТВ, с	24–35	27,4 (26,1; 30,5)
Фибриноген, г/л	2,20–4,00	3,71 (3,10; 4,12)
Антитромбин III, %	83–128	106,0 (94,4; 117,0)
Фактор коагуляции VII, %	50–129	119,5 (94,3; 136,0)
Фактор коагуляции VIII, %	50–150	130 (98; 147)
Фактор коагуляции IX, %	65–150	113,6 (91,1; 137,0)
Д-димер, нг/мл	< 255,0	164 (139; 194)
Гомоцистеин, мкмоль/л	4,0–11,2	14,4 (11,8; 20,0)

ние АЧТВ, гиперфибриногенемия, повышение активности VII, VIII и IX факторов свертываемости, увеличение концентрации Д-димера, снижение активности антитромбина III, повышение уровня гомоцистеина) были выявлены у 54 (90%) обследованных. У 34 (57%) женщин отмечалось наличие одновременно нескольких патологических сдвигов в системе свертываемости и снижение факторов защиты.

Корреляция параметров гемостаза с клинико-анамнестическими характеристиками

При проведении корреляционного анализа была выявлена значимая отрицательная корреляция АЧТВ с окружностью талии ($r = -0{,}32$; $p < 0{,}001$), уровнем глюкозы натощак ($r = -0{,}28$; $p < 0{,}003$), систолического АД ($r = -0{,}31$; $p < 0{,}03$), активностью фактора VIII ($r = -0{,}42$; $p < 0{,}002$) и фактора IX ($r = -0{,}62$; $p < 0{,}001$). Отмечалась также положительная корреляция активности фактора VII и величины ОТ ($r = 0{,}38$; $p < 0{,}05$), уровня триглицеридов ($r = 0{,}49$; $p < 0{,}02$), активности фактора IX ($r = 0{,}34$; $p < 0{,}05$), отрицательная корреляция с величиной протромбинового времени и протромбинового отношения ($r = -0{,}92$; $p < 0{,}001$). Активность фактора IX положительно коррелировала с весом пациенток ($r = 0{,}33$; $p < 0{,}03$), активностью факторов VII ($r = 0{,}34$; $p < 0{,}02$) и VIII ($r = 0{,}58$; $p < 0{,}001$), отрицательно коррелировала с уровнем ЛПВП ($r = -0{,}38$; $p < 0{,}05$), с величиной протромбинового времени и протромбинового отношения ($r = -0{,}39$; $p < 0{,}05$), тромбиновым временем ($r = -0{,}45$; $p < 0{,}002$). Уровень D-димера был связан со значениями ЛПНП ($r = 0{,}34$; $p < 0{,}05$), фибриногеном ($r = 0{,}32$; $p < 0{,}05$), активностью факторов VIII ($r = 0{,}41$; $p < 0{,}003$) и IX ($r = 0{,}40$; $p < 0{,}002$). Отмечалась отрицательная корреляция показателя антикоагулянтной системы антитромбина III с ОТ ($r = -0{,}41$; $p < 0{,}001$) и ОБ ($r = -0{,}54$; $p < 0{,}05$). Отмечалась положительная корреляционная связь между концентрацией фибриногена и ИМТ ($r = 0{,}29$; $p < 0{,}05$) и отрицательная – с тромбиновым временем ($r = -0{,}78$; $p < 0{,}001$). Уровень гомоцистеина положительно коррелировал со значениями глюкозы ($r = 0{,}27$; $p < 0{,}05$) и триглицеридов ($r = 0{,}42$; $p < 0{,}03$). Взаимосвязи изучаемых параметров гемостаза с возрастом выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные в ходе данного исследования протромбогенные изменения у пациенток с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом на фоне инсулинорезистентности подтверждают наличие высокого риска тромбоэмболических осложнений у такой категории пациентов. Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными о различных нарушениях гемостаза у пациентов с висцеральным ожирением, которое является фактором риска развития метаболического синдрома и, соответственно, тромбофилии независимо от возраста пациента [8, 9]. Действительно, включенные в исследование пациентки различались по возрасту (от 30 до 69 лет). При этом взаимосвязи между возрастом и выявленными нарушениями в системе гемостаза, а также между возрастом и антропометрическими и биохимическими показателями у пациентов с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом выявлено не было.

В настоящее время известно, что висцеральное ожирение и метаболический синдром характеризуются состоянием хронического подострого воспаления и протромбогенными нарушениями в системах гемостаза и фибринолиза. В целом те или иные протромбогенные нарушения в системе гемостаза (укорочение АЧТВ, гиперфибриногенемия, повышение активности VII, VIII и IX факторов свертываемости, увеличение концентрации Д-димера, снижение активности антитромбина III) были выявлены в настоящем исследовании у большинства обследованных женщин. Эти результаты соотносятся с данными литературы, подтверждающими тот факт, что метаболический синдром формируется на фоне протромбогенных нарушений. Определение АЧТВ используется в качестве скринингового теста для оценки внутреннего каскада свертывания крови и отражает активность высокомолекулярного кининогена, прекалликреина, факторов коагуляции XII, XI, IX, VIII, X, V, протромбина и, в некоторой степени, фибриногена [10]. Укорочение АЧТВ, выявленное у 8% обследованных пациенток, является признаком тромбофилии и может быть связано с резистентностью фактора V к активированному протеину С, повышением уровня фактора VIII или активности внутренних факторов свертываемости. Действительно, показана выраженная обратная корреляция величины АЧТВ и уровня активности факторов VIII и IX в сочетании с повышением активности самих факторов VIII и IX. Кроме того, была продемонстрирована значимая отрицательная корреляция АЧТВ и ОТ, что может отражать усиление тромбофилии при увеличении количества висцерального жира в организме.

Наиболее частым прокоагулянтным нарушением в нашем исследовании являлось повышение активности фактора VII, которое было выявлено у 30% пациенток с висцеральным ожирением и мета-

болическим синдромом. По мнению ряда авторов, повышение активности фактора VII является важным фактором сердечно-сосудистого риска и может служить независимым предиктором развития ишемической болезни сердца. Повышение фактора VII при висцеральном ожирении показано в ряде исследований [11, 12]. Имеются данные о тесной связи фактора VII с уровнями общего холестерина, триглицеридов, а также с возрастом, а у женщин – с менопаузой [12–14]. В проведенном нами исследовании была отмечена положительная корреляционная связь активности фактора VII и ОТ, а также активности фактора VII и уровня триглицеридов.

В ряде исследований продемонстрированы повышение активности факторов VIII и IX при метаболическом синдроме, а также их взаимосвязь с показателями инсулинорезистентности [15–17]. В нашем исследовании у части пациенток также отмечалась повышенная активность данных факторов. Кроме того, была выявлена значимая положительная корреляция активности фактора IX с весом пациенток и активностью фактора VIII, отрицательная корреляция – с уровнем ЛПВП, положительно коррелировали с ОТ и значения активности фактора VIII. Все это может служить подтверждением наличия протромбогенного действия висцерального ожирения и инсулинорезистентности у лиц с метаболическим синдромом.

У 40% пациенток, принявших участие в нашем исследовании, была выявлена гиперфибриногенемия и положительная корреляционная связь между концентрацией фибриногена и ИМТ. По мнению большинства исследователей, фибриноген является одновременно маркером сосудистого воспаления и прокоагулянтного состояния, во многих исследованиях была показана связь повышения уровня фибриногена и висцерального ожирения, инсулинорезистентности при метаболическом синдроме [14, 16–18].

В качестве показателя активности фибринолитической системы изучалась концентрация Д-димера. При этом у 18% обследованных пациентов выявлялся его повышенный уровень. Концентрация Д-димера имела положительную корреляцию со значениями ЛПНП, концентрацией фибриногена, активностью факторов VIII и IX, что также свидетельствует о высоком сочетанном тромбогенном и сердечно-сосудистом риске.

Примечательно, что у обследованных нами пациентов были выявлены не только протромбогенные сдвиги со стороны факторов плазменного гемостаза, но также нарушения в работе противосвертывающей системы крови: снижение активности антикоагулянтной системы антитромбина III отмечалось у 5% пациенток; в 10% оно сочеталось с одновременным повышением активности фактора VII и/или гиперфибриногенемией. Научные данные относительно взаимосвязи антикоагулянтной системы с висцеральным ожирением крайне ограничены и противоречивы. Так, в одном из исследований авторы продемонстрировали отрицательную корреляцию между чувствительностью к инсулину и активностью антикоагулянтной системы. Уровень активности антикоагулянтной системы также был ассоциирован с активностью ингибитора активатора плазминогена 1. Авторы объясняют полученные данные как возможный механизм компенсации гипофибринолиза, имеющего место при метаболическом синдроме [21]. В ряде других исследований значимых взаимосвязей активности антикоагулянтной системы с ожирением и метаболическим синдромом выявлено не было [22, 23].

В последние годы особое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний придается метаболизму гомоцистеина. Гомоцистеин в высокой концентрации обладает выраженным токсическим действием, связанным с нарушением эндотелиальной функции, а также способствует активации XII и V факторов свертывания и экспрессии тканевого фактора, при этом происходит ускорение агрегации тромбоцитов и снижается синтез эндотелиальной окиси азота [24]. В нашем исследовании гипергомоцистеинемия была выявлена у 76% обследованных пациенток, а уровень гомоцистеина имел достоверную положительную взаимосвязь со значениями глюкозы и триглицеридов, что может свидетельствовать о связи атерогенного и тромбофилического эффектов гомоцистеина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают высокую распространенность различных протромбогенных нарушений в свертывающей и противосвертывающей системах у женщин с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом. При этом нарушения гемостаза выявлены уже при проведении таких «скрининговых» тестов, как определение АЧТВ, протромбинового отношения и концентрации фибриногена в плазме крови. Получены данные о положительной ассоциации выраженности отдельных выявленных нарушений гемостаза с антропометрическими и биохимическими показателями висцерального ожирения и метаболического синдрома, параметрами липидного и углеводного обмена. Напротив, взаимосвязи указанных изменений коагуляции с возрастом обсле-

дованных пациенток выявлено не было, следовательно, метаболический синдром и висцеральное ожирение оказывают свое протромбогенное влияние независимо от возраста. Выявленные нарушения гемостаза создают предпосылки для возникновения тромбофилии и привносят дополнительный вклад в повышение сердечно-сосудистого риска у данной категории пациенток. Это диктует необходимость более тщательного и углубленного обследования пациенток с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом с целью выявления и коррекции патологических изменений со стороны липидного, углеводного обмена, систем гемостаза и фибринолиза на максимально ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the diabetes federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28: 2745–9.
2. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome. Diabetes Care 2003; 26(4): 1251–7.
3. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwidedefinition of the metabolic syndrome. Part 1: Word wide definition for use in clinical practice. Berlin, 2005. Доступно на: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: MediaMedica, 2004; 164.
5. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37(2): 1595–607.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6).
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
8. Bucciarelli P., Mannucci P.M. The hemostatic system through aging and menopause. Climacteric 2009; 12(Suppl. 1): 47–51.
9. Lobo R.A. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas 2008; 60(1): 10–8.
10. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада, 2005: 107–11.
11. Avellone G., Di Garbo V., Cordova R., at al. Coagulation, fibrinolysis and haemorheology in premenopausal obese women with different body fat distribution. Thromb Res 1994; 75(3): 223–31.
12. Scarabin P.Y., Vissac A.M., Kirzin J.M., et al. Population correlates of coagulation factor VII. Importance of age, sex, and menopausal status as determinants of activated factor VII. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16(9): 1170–6.
13. Devaraj S., Rosenson R.S., Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and procoagulant status. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33(2): 431–53.
14. Sakkinen P.A., Wahl P., Cushmann M., et al. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. Am J Epidemiol 2000; 152: 897–907.
15. Ay C., Tengler T., Vormittag R., et al. Venous thromboembolism – a manifestation of the metabolic syndrome. Haematologica 2007; 92(3): 374–80.
16. Ragab A., AbousamraN.K., Higazy A., et al. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters it patients with metabolic syndrome. Lab Hematol 2008; 14(1): 1–6.
17. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Shaper A.G., et al. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. Atherosclerosis 2005; 181(1): 101–8.
18. Kahn S.E., Zinman B., Haffner S.M., et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. Diabetes 2006; 55(8): 2357–64.
19. Nieuwdorp M., Stroes E.S., Meijers J.C. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. Curr Opin Pharmacol 2005; 5(2): 155–9.
20. Polac I., Stachowiak G., Jedrzejczyk S. Assessment of fat tissue distribution impact on selected prothrombin and fibrinolytic factors in pre– and postmenopausal women. Ginekol Pol 2000; 71(9): 1083–88.
21. Agewall S., Bokemark L. Wikstrand J., et al. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men. Thromb Haemost 2000; 84: 571–5.
22. Sola E., Vaya A., Villa P., et al. Obesity and activated protein C resistance. Pathophysiol Haemost Thromb 2008; 36(2): 64–8.
23. Swiatkowska-Stodulska R., Skibowska-Bielinska A., Bakowska A., et al. Assessment of selected haemostatic parameters in obese patients. Endokrynol Pol 2007; 58(6): 505–9.
24. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета. Проблемы эндокринологии 2004; 50(2): 24–9.

ТРЕВОЖНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ

Длительно существующий болевой синдром является одним из факторов риска появления тревожных и депрессивных расстройств. ***Цель исследования:*** *определить частоту встречаемости тревоги, депрессии и их сочетания с болевым синдромом у пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар.* ***Методы:*** *в исследование были включены 183 пациента (59% женщин), находившихся на стационарном лечении. Наличие тревожных и/или депрессивных расстройств выявляли с использованием шкалы депрессии Бэка, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста Спилбергера–Ханина.* ***Результаты:*** *симптомы тревоги были выявлены у 62% пациентов, депрессии – по шкале HADS – у 41%, по шкале Бэка – у 66,7% больных. Высокий уровень реактивной тревожности отмечен у 43,7%, а личностной тревожности – у 62,3% опрошенных. Частота обнаружения признаков тревоги и депрессии у женщин и мужчин, госпитализированных в стационар, не различалась. Боль в течение последних трех месяцев испытывали 92% пациентов, из них 55,7% имели тяжелые, выраженные или умеренно выраженные признаки депрессии по шкале Бэка. Пациенты, которые не испытывали боль в течение последних трех месяцев, не имели симптомов депрессии по шкале HADS.* ***Заключение:*** *признаки тревоги и депрессии были выявлены более чем у половины пациентов многопрофильного стационара, одинаково часто у мужчин и женщин. У пациентов, не отмечавших наличие болевого синдрома, фиксировались преимущественно слабые и умеренно выраженные признаки личной и реактивной тревожности.*

Ключевые слова: женщины, мужчины, боль, тревога, депрессия, стационар.

Prolonged pain syndrome is one of the risk factors of anxious and depressive disorders. ***Objective:*** *to define the incidence of anxiety and depression and their combination with pain syndrome in patients treated in multidepartment hospital.* ***Methods:*** *the study included 183 hospitalized patients (59% women). Anxious and depressive disorders were estimated according to Beck scale of depression, hospital anxiety and depression scale (HADS) and test of Spilberg–Khanin.* ***Results:*** *anxiety symptoms were revealed in 62% patients, depression according to HADS was detected in 41%, according to Beck – in 66.7% patients. 43.7% patients had high rate of reactive anxiety, 62.3% had personal anxiety. The rate of anxiety and depression in men and women did not differ. 92% patients experienced pain during last three months, 55.7% had severe or moderate symptoms of depression according to Beck scale. Patients who did not experience the pain during last three months had no depression according to HADS.* ***Conclusion:*** *more than a half of patients treated in hospital had anxiety and depression, men and women had the same rate of these disorders. Patients who had no pain syndrome showed mainly light to moderate symptoms of personal and reactive anxiety.*

Key words: women, men, pain, anxiety, depression, hospital.

Л.Р.Ахмадеева[1], Д.Р.Терегулова[2]
[1] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа;
[2] Городская клиническая больница № 5, Уфа

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ахмадеева Лейла Ринатовна, *д.м.н., проф. кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Башкирского ГМУ*
Адрес: *450000 Уфа, ул. Ленина, 3,*
тел.: *(347) 272-56-64,*
e-mail: *la@ufaneuro.org*

Эпидемиологические данные последних десятилетий свидетельствуют о высокой распространенности депрессивных и тревожных расстройств в общемедицинской практике, намного превышающей частоту этих расстройств в популяции. Частота встречаемости депрессивных расстройств у женщин по разным данным варьирует от 8 до 25%, что вдвое выше, чем у мужчин. У женщин чаще отмечаются также и маскированные, соматизированные, скрытые случаи депрессии [1–3]. Как результат – от 50 до 70% пациентов с тревогой и депрессивными расстройствами остаются вне поля зрения врачей общей практики и не получают необходимого лечения; достоверный диагноз устанавливается лишь у 0,5–4,5% больных [4]. Пациенты с нераспознанной депрессией, как правило, имеют более легкие депрессивные эпизоды, существенно не ограничивающие их активность. Важно отметить и то, что тревожные и депрессивные расстройства влекут за собой серьезные медицинские и социальные последствия: снижается качество жизни пациентов, ухудшается течение соматических заболеваний и задерживается процесс выздоровления, нарушаются адаптационные возможности человека [5].

Пациент, приходящий к врачу общей практики, редко жалуется на снижение настроения, беспокойство, тревогу, утрату чувства удовольствия. Боль – основная жалоба, заставляющая человека обратиться к врачу. Поэтому нельзя не упомянуть о связи между депрессией и хроническим боле-

вым синдромом. Эти два явления тесно взаимосвязаны и могут усиливать друг друга, формируя порочный круг: депрессия может быть вызвана болью, а может и сама стать причиной развития хронической боли, а также во многих случаях способствовать хронизации острой боли, возникшей в результате тех или иных причин. Чаще всего хронический болевой синдром является «маской» депрессии. Врач должен разглядеть эту маску, чтобы правильно назначить лечение, ведь эффективность антидепрессантов при хронических болевых синдромах составляет 75% [6]. Считается доказанным, что выраженность соматических симптомов, связанных с переживанием хронической боли, положительно коррелирует с тяжестью и продолжительностью депрессивного эпизода, его склонностью к затяжному течению [7].

Целью настоящего исследования являлось определение частоты встречаемости тревоги, депрессии и их сочетания с болевым синдромом у пациентов стационара.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на базе клиники Башкирского государственного медицинского университета в период с 1 по 10 февраля 2011 г.

Участники исследования

Для исследования был проведен одномоментный скрининг всех больных, находившихся на стационарном лечении в восьми отделениях терапевтического, неврологического и хирургического профиля, включая отделение гинекологии. В исследование включали всех больных, давших информированное согласие на участие.

Анкетирование

Пациентам предлагалось заполнить анкету и ответить на вопросы трех опросников для выявления тревоги и депрессии. Часть пациентов сразу отказывались от участия в исследовании, а некоторые – после просмотра анкет. После получения согласия пациента на участие им раздавались специальные опросники для выявления тревожных и депрессивных расстройств. Применялась также анкета-скрининг, которая включала в себя вопросы, такие как: «Отмечаете ли Вы в течение последних трех месяцев:

1. Снижение интереса или чувства удовольствия к тому, что Вы делаете?

2. Пониженное или печальное настроение, чувство безнадежности?»

Ранее эти вопросы были предложены для экспресс-диагностики депрессии в «Руководстве по диагностике депрессий у взрослых в первичном звене здравоохранения» в США [8].

В анкету дополнительно были включены вопросы о приеме антидепрессантов, наличии боли у пациента в данный момент и за последние три месяца с оценкой ее выраженности по числовой ранговой шкале (Numerical Rating Scale, NRS): пациенты оценивали свои болевые ощущения цифрами от 0 (нет боли) до 10 (максимально возможная боль) [9]. Помимо этого, пациент оценивал степень ограничения повседневной жизнедеятельности из-за болевого синдрома по следующим критериям: «не ограничивала», «ограничивала незначительно», «ограничивала значительно».

Депрессивные и тревожные расстройства выявлялись с помощью валидизированных в России методик [5, 10–11]. Всего были применены три шкалы (заполнялись пациентами самостоятельно):

1. *Госпитальная шкала тревоги и депрессии* (the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) – для скрининга и субъективной оценки тревоги и депрессии у пациента;

2. *шкала депрессии Бэка* (Beck Depression Inventory, BDI) – для скрининга и оценки степени тяжести депрессивного состояния;

3. *шкала Спилбергера–Ханина* (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, STAI) – для самооценки уровня тревожности в данный момент, реактивной тревожности как состояния и личностной тревожности как устойчивой характеристики человека.

Статистический анализ

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы SPSS 11.0 (SPSS Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения, а также медианы (25; 75 процентили) при непараметрическом распределении значений количественных признаков. Для проверки значимости различий значений количественных признаков применяли *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении значений) или критерий Манна–Уитни и Н-тест Краскела–Уоллеса (при непараметрическом распределении). Связь между признаками оценивалась с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену. Различия групп в величине частотных признаков определялись с помощью критерия Пирсона хи-квадрат, а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы < 5 – точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия и связи при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Одномоментный скрининг проведен с участием 380 больных. Согласие принять участие в исследовании дали 183 (48,2%) пациента, из них большинство (108 человек – 59%) – женщины. Отказались от участия в исследовании в связи с тяжелым состоянием здоровья 76 (20,0%) пациентов, без объяснения причины отказа – 121 (31,8%) больной. Возраст пациентов, участвовавших в исследовании, варьировал от 15 до 84 лет (средний возраст – 51,6 ± 17,9 лет). Преобладающее число пациентов отмечалось в возрастных группах 55–60 (25,2%), 60–65 (18,1%) и 70–75 (20,5%) лет.

Оценка тревоги и депрессии

По шкале HADS симптомы тревоги имелись более чем у половины пациентов: у четверти опрошенных отмечалась субклиническая тревога, более чем у трети пациентов – клинически выраженная тревога (*табл. 1*). Симптомы депрессии выявлены у 75 (41%) пациентов, практически в равной мере встречались клинические и субклинические формы. Различий сравниваемых групп (мужчин и женщин) в частоте обнаружения признаков тревоги и депрессии выявлено не было.

По шкале Бэка у двух третей (66,7%) пациентов отмечалось наличие депрессивных симптомов. В основном это были легкие (26,8%) и выраженные (21,3%) формы депрессии. Различий в распределении больных с разной выраженностью депрессии в группах мужчин и женщин обнаружено не было (*табл. 2*).

Результаты, полученные по шкале Бэка, несколько отличаются от оценки наличия депрессии по шкале HADS: симптомы депрессии различной степени тяжести были выявлены у 66,7% больных, при этом у каждого четвертого пациента (26,8%) имела место легкая форма (субдепрессия), а у каждого пятого (21,3%) – признаки выраженной депрессии. Между значениями признаков, зафиксированных с помощью двух шкал, была отмечена положительная корреляция ($r = 0,628$; $p < 0,01$).

Оценка тревожности

С помощью теста Спилбергера–Ханина у большинства больных были выявлены умеренные и выраженные признаки реактивной тревожности. Уровень личностной тревожности был низким только у двух пациентов, а высоким – более чем у половины пациентов, участвовавших в исследовании. Признаки тревоги отмечались практически у двух третей опрошенных пациентов (62,0%), причем клинически выраженная тревога наблюдалась у каждого третьего (36,0%). Реактивная тревожность средней или высокой степени выраженности была выявлена у 41,5 и 43,7% соответственно. Уровень личностной тревожности у большинства больных был высоким (62,3%), у каждого третьего (36,6%) – средним. У трети пациентов (35,5%) выявлена высокая степень выраженности обоих показателей. Признаки умерен-

Таблица 1

Выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS

Признак		Мужчины (*n* = 75), абс. (%)	Женщины (*n* = 108), абс. (%)	*p*
Отсутствует	тревога	33 (44,0)	36 (33,3)	0,144
	депрессия	48 (64,0)	60 (55,6)	0,254
Субклиническая	тревога	20 (26,7)	27 (25,0)	0,806
	депрессия	16 (21,3)	20 (18,5)	0,639
Клиническая	тревога	22 (29,3)	45 (41,7)	0,089
	депрессия	11 (14,7)	28 (25,9)	0,067

Таблица 2

Выраженность депрессивных симптомов (по шкале Бэка)

Показатель	Мужчины (*n* = 75), абс. (%)	Женщины (*n* = 108), абс. (%)	*p*
Нет депрессии	26 (34,7)	35 (32,4)	0,752
Легкая депрессия	21 (28,0)	28 (25,9)	0,752
Умеренная депрессия	11 (16,3)	14 (12,9)	0,740
Выраженная депрессия	15 (14,7)	24 (22,2)	0,718
Тяжелая депрессия	2 (2,7)	7 (6,5)	0,312

ной и выраженной реактивной и личностной тревожности у женщин и мужчин встречались одинаково часто (*табл. 3*).

Скрининговые вопросы для диагностики депрессии

Положительно на первый скрининговый вопрос по диагностике депрессии ответили 100 (54,6%) пациентов, на второй вопрос – 77 (42,1%) пациентов. Положительный ответ хотя бы на один из вопросов был получен у 121 (66,1%) пациента, на оба вопроса – у 57 (31,4%). Коэффициенты корреляции для ответов на указанные выше вопросы и оценки тревоги и депрессии по шкале HADS составили 0,33 и 0,35 ($p < 0,01$), для оценки депрессии по шкале Бэка – 0,28 и 0,43 соответственно ($p < 0,01$).

Наличие болевого синдрома у пациента

Наличие боли на момент опроса отметили 132 (72%) пациента. Оценка выраженности болевого синдрома по шкале NRS на момент опроса составила 5,3 ± 2,5 балла. В течение последних трех месяцев боль испытывали 168 (92%) опрошенных, из них наличие боли каждый день отмечали 70 (38%) пациентов, несколько раз в неделю – 51 (28%), несколько раз в месяц – 47 (26%) пациентов. Только 14 (8%) больных не испытывали боль в течение последних трех месяцев. Количественная оценка боли, которую пациенты испытывали в течение последних трех месяцев, по шкале NRS составила 5,8 ± 2,6 балла. При этом в 147 (80%) случаях боль влияла на повседневную активность пациентов: значительно ограничивала у 63 пациентов (34,4%), незначительно – у 84 (45,9%).

Отмечена связь между силой боли, которую испытывал пациент, и частотой ее возникновения в течение последних трех месяцев: чем чаще испытывал пациент боль, тем выше была ее выраженность, оцененная по числовой ранговой шкале NRS. Коэффициент корреляции составил 0,4 ($p < 0,01$). Различия между наличием болевого синдрома и силой его выраженности по числовой ранговой шкале у мужчин и женщин оказались статистически незначимыми.

Связь между наличием болевого синдрома, тревогой и депрессией

При сопоставлении оценки депрессии по шкале Бэка и наличия у пациента болевого синдрома было выявлено, что более половины пациентов (55,7%), испытывавших боль каждый день в течение последних трех месяцев, имели тяжелые, выраженные и умеренные показатели депрессии по шкале Бэка. Коэффициент корреляции между этими показателями составил 0,32 ($p < 0,01$). У двоих (13,3%) пациентов, не испытывавших боль за последние три месяца, были отмечены симптомы легкой депрессии по шкале Бэка, у остальных 13 (86,7%) пациентов из этой группы симптомов депрессии выявлено не было.

Также имела место связь между наличием болевого синдрома у пациента и оценкой депрессии по шкале HADS: коэффициент корреляции для болевого синдрома на момент опроса равен 0,29 ($p \leqslant 0,01$), для боли в течение трех месяцев – 0,49 ($p < 0,01$). Пациенты, которые не испытывали боль в течение последних трех месяцев, не имели симптомов депрессии по шкале HADS. Лица, отмечавшие ежедневную боль, более чем в половине случаев (54%) имели клинические и субклинические симптомы депрессии по шкале HADS.

Была отмечена связь между наличием у пациента боли на момент опроса и уровнем тревоги по шкале HADS: коэффициент корреляции составил 0,4 ($p < 0,01$). Среди пациентов, которые не испытывали боль в течение последних трех месяцев, 13 (87%) не отмечали симптомов тревоги по шкале HADS. Пациенты, испытывавшие боль каждый день, в 78,6% случаев имели клинические и субклинические проявления тревоги по сравнению с остальными.

Таблица 3

Результаты самооценки уровня тревожности (тест Спилбергера–Ханина)

Тревожность		Мужчины (n = 75), абс. (%)	Женщины (n = 108), абс. (%)	p
Реактивная	низкая	12 (16)	15 (13,9)	0,689
	умеренная	34 (45,3)	42 (38,9)	0,383
	высокая	29 (38,7)	51 (47,2)	0,251
Личностная	низкая	2 (2,7)	0	0,167
	умеренная	31 (41,3)	36 (33,3)	0,269
	высокая	42 (56,0)	72 (66,7)	0,144

Связь между уровнями тревожности и наличием болевого синдрома

Среди пациентов, не испытывавших боль в течение последних трех месяцев, у 11 (80%) были зафиксированы слабые и умеренно выраженные признаки реактивной тревожности, у 14 (100%) – слабые и умеренно выраженные признаки личностной тревожности. Пациенты, испытывавшие боль каждый день, в 52 (73%) случаях имели признаки выраженной личностной тревожности, в 39 (55%) случаях – выраженной реактивной тревожности. Коэффициент корреляции с болевым синдромом на момент опроса для личностной тревожности был равен 0,23 ($p < 0,01$), для реактивной тревожности – 0,41 ($p < 0,01$). Коэффициент корреляции с болевым синдромом в течение последних трех месяцев для личностной тревожности равен 0,33 ($p < 0,01$), для реактивной тревожности – 0,30 ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Программа «КОМПАС», которая проводилась в 2002 г., была направлена на изучение распространенности депрессивных расстройств среди пациентов различных медицинских учреждений по всей России. Было показано, что депрессивные расстройства среди женщин встречаются значительно чаще, чем среди мужчин. Всего в программе участвовал 10 541 пациент (женщины – 63,3%), при этом расстройства депрессивного спектра и депрессивные состояния встречались у женщин в 1,5 и 1,8 раза чаще, чем у мужчин (52,4% против 34,9% и 28,6% против 15,6% соответственно; $p < 0,001$) [2]. В нашем исследовании различия в частоте встречаемости депрессивных состояний между мужчинами и женщинами, госпитализированными в стационар, обнаружены не были.

Анализ показателей тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов стационара продемонстрировал наличие признаков клинически выраженной депрессии у каждого пятого пациента, практически у такого же числа больных – признаков субклинической депрессии. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования А.Б.Смулевича и соавт. [5]. По шкале Бэка симптомы депрессии были выявлены у большего числа больных – у двух третей. Вероятно, это связано с тем, что чувствительность шкалы Бэка при выявлении депрессии выше, чем госпитальной шкалы HADS, что подтверждается результатами многочисленных исследований [12–15]. Установленная нами положительная корреляция между значениями признаков, зафиксированных с помощью этих двух шкал, совпадает с данными зарубежных исследований [16].

Обнаруженная у трети пациентов высокая степень как реактивной, так и личностной тревожности может свидетельствовать о том, что высокий удельный вес встречаемости тревоги у пациентов стационара связан не только с их реакцией на болезнь, но и с высокой тревожностью как свойством личности.

Сравнивая результаты оценки депрессии по обеим шкалам, была выявлена общая закономерность: при отсутствии боли у пациентов не отмечалось симптомов депрессии либо они были выражены в минимальной степени, а при наличии хронической ежедневной боли более чем у половины пациентов имели место признаки депрессии.

Большая часть приведенных результатов по выборке пациентов в университетской клинике соответствует данным предыдущих исследований нашего коллектива [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признаки тревоги и депрессии были выявлены более чем у половины пациентов практически во всех стационарных отделениях. Выраженная депрессия отмечалась у каждого пятого пациента. Частота встречаемости тревоги и выраженной тревожности у женщин не отличалась от таковой у мужчин. Установлена связь между наличием болевого синдрома, тревогой и депрессией: у пациентов, не отмечавших наличие болевого синдрома, в 80–100% случаев отсутствовали признаки депрессии и тревоги по шкалам HADS и Бэка, выявлены преимущественно низкие и умеренные уровни личной и реактивной тревожности. В связи с этим при наличии у пациента хронического болевого синдрома рекомендуется проводить и клиническую, и инструментальную диагностику тревоги и депрессии, а при необходимости предлагать специализированные методы помощи, включающие медикаментозные и немедикаментозные формы. Для диагностики тревожно-депрессивных состояний в качестве вспомогательных инструментов рекомендуется использовать госпитальную шкалу тревоги и депрессии в качестве скринингового метода. При получении повышенных результатов рекомендуется использовать шкалу Спилбергера-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, а для выяснения степени тяжести депрессии – шкалу депрессии Бэка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тювина Н.А. Депрессия у женщин. М., 2005; 32.
2. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «Компас»). Consilium Medicum 2004; 6: 2: 56–9.
3. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004; 1: 48–54.
4. Беслан Х., Кира Ф. Диагностика депрессивных расстройств. Амбулаторная и больничная психотерапия и медицинская психология: Материалы V Общественной Всероссийской профессиональной психотерапевтической конференции. М., 2007; 75–8.
5. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М., 2007; 18–329.
6. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М., 2002; 20–84.
7. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W. Depression and pain comorbidity. Arch Intern Med 2003; 163: 2433–45.
8. Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care. Institute for Clinical Systems Improvement –13th edition, May 2010; 1–8.
9. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M., et al. Assessment of pain. British J Anaesthesia 2008; 101(1): 17–24.
10. Дьяконов И.Ф., Овчинников Б.В. Психологическая диагностика в практике врача. СПб.: СпецЛит, 2008; 54–6.
11. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561–71.
12. Kuijpers P.M., Denollet J., Lousberg R., et al. Validity of the hospital anxiety and depression scale for use with patients with noncardiac chest pain. Psychosomatics 2003; 44: 329–35.
13. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. J Psychosom Res 2002; 52(2): 69–77.
14. Furlanettoa L.M., Mendlowiczbc M.V., Romildo Buenob J. The validity of the Beck Depression Inventory – Short form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients. J Affective Disorders 2005; 86(1): 87–91.
15. Aben I., Verhey F., Lousberg R., et al. Validity of the Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, SCL-90, and Hamilton Depression Rating Scale as screening instruments for depression in stroke patients. Psychosomatics 2002; 43: 386–93.
16. Rehabilitation Measures Database: Hospital Anxiety and Depression Scale. Доступно на: http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/PrintView.aspxID=911.
17. Боль в клинической практике: под ред. Л.Р.Ахмадеевой, Н.Ш.Загидуллина. Уфа: Вагант, 2011; 186.

Работа выполнена в рамках госконтракта по Федеральной целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИЗОФОРМ ПРОЛАКТИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ВЫСОКОГО РИСКА НЕВЫНАШИВАНИЯ

Феномен макропролактинемии, характеризующийся изменением процентного соотношения изоформ пролактина с преобладанием его неактивных фракций, чаще наблюдается у беременных, чем у небеременных. Связь феномена с особенностями течения беременности изучена недостаточно. ***Цель исследования:*** *изучить изменения молекулярного полиморфизма пролактина в зависимости от особенностей течения беременности и определить его прогностическую значимость.* ***Методы:*** *в исследование были включены женщины с самопроизвольно наступившей беременностью, протекающей с угрозой прерывания (n = 60), с беременностью, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона и протекающей с угрозой выкидыша (n = 30), с неразвивающейся беременностью, наступившей самопроизвольно (n = 40), с физиологическим течением беременности, не требующей медикаментозной коррекции (n = 20). С 5-й по 18-ю недели гестации в сыворотке крови беременных определяли концентрацию пролактина, макропролактина, тиреотропного гормона, прогестерона и эстрадиола.* ***Результаты:*** *неблагоприятное течение гестации, проявляющееся угрозой прерывания, а также неразвивающаяся беременность сопровождаются снижением уровня макропролактина в 1,5–2 раза и более по сравнению со значением показателя у женщин с физиологическим течением беременности. Снижение (с 18,8 до 34,7%) процентного соотношения макропролактина к пролактину в период с 5-й по 18-ю неделю гестации можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического фактора течения беременности.* ***Заключение:*** *определение процентного соотношения значений уровня пролактина и макропролактина позволяет прогнозировать течение беременности с высоким риском невынашивания независимо от концентрации прогестерона.*

Ключевые слова: беременность, пролактин, молекулярный полиморфизм, макропролактин, прогестерон, макропролактинемия.

Phenomenon of microprolactinemia is characterized with disproportion of prolactin isoforms with increase of its inactive fractions; pregnant women experience the syndrome more frequently than nonpregnant ones. The correlation between this syndrome and peculiarities of pregnancy course is still unknown. ***Objective:*** *to evaluate changes of molecular polymorphism of prolactin in pregnant women and to define prognostic meaning of this phenomenon.* ***Methods:*** *there were four groups of patients: women with spontaneous pregnancy and current miscarriage threat (n = 60), those with extracorporeal fertilization and embryo transition and current miscarriage threat (n = 30), with spontaneous pregnancy without progression (n = 40) and with physiological pregnancy without medicamental correction (n = 20). The levels of prolactin, macroprolactin, thyrotropic hormone, progesterone and estradiol were tested in all groups during 5–18 weeks of pregnancy.* ***Results:*** *unfavorable gestation course with miscarriage threat and pregnancy without progression is accompanied with 1.5–2 times decrease of macroprolactin level compared to patients with physiological pregnancy. Decrease (from 18.8 to 34.7%) of macroprolactine/prolactine ratio during 5–18 weeks of gestation is unfavorable prognostic factor.* ***Conclusion:*** *macroprolactin/prolactin ratio test is prognostic factor of pregnancy with high risk of miscarriage independently of progesteroney concentration.*

Key words: pregnancy, prolactin, molecular polymorphism, macroprolactin, progesterone, macroprolactinemia.

Л.М.Керимли,
Е.А.Соснова
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Керимли Лала Микаил кызы,
аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
Адрес: *119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,*
тел.: *(499) 248-66-17,*
e-mail: *laladots@mail.ru*

Феномен макропролактинемии, характеризующийся изменением процентного соотношения изоформ пролактина с преобладанием его неактивных фракций, встречается в популяции с высокой частотой [1–3]. Данная особенность чаще наблюдается у беременных (10–46%), чем у небеременных женщин [4, 5]. Под феноменом макропролактинемии подразумевают преобладание в сыворотке крови высокомолекулярных форм пролактина – макро- или big-big-пролактина, представляющих собой комплекс IgG с мономерным пролактином с молекулярной массой 23 кДа. Разнородность этиологии феномена макропролактинемии способствует формированию различных молекулярных форм пролактина при беременности [6–8]. В большинстве исследований учитывается именно процентное содержание макропролактина, а не абсолютные значения пролактина и его фракций. Результаты ранее проведенных исследований на малых выборках пациентов, в которых изучалась зависимость между общей концентрацией гормона, уровнем макропролактина и особенностями клинического течения беременности, не однозначны [9, 10].

Известно, что во время беременности пролактин продуцируется не только и не столько аденогипофизом, сколько синцитиотрофобластом [11, 12]. При этом децидуальные клетки эндометрия продуцируют пролактин, который по своим химическим, иммунологическим и биологическим свойствам идентичен гипофизарному. Локальный синтез пролактина начинается с инициации процесса децидуализации, который нарастает после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигает пика концентрации к 20–25-й неделям беременности и снижается непосредственно перед родами [13–16]. Практически все молекулярные формы пролактина можно обнаружить в амниотической жидкости, где источником его секреции является децидуальная ткань. Децидуальный пролактин предотвращает отторжение бластоцисты при имплантации, а также подавляет сократительную активность матки во время беременности [17–19]. Таким образом, определение уровня пролактина может являться косвенным показателем благоприятного течения беременности.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения молекулярного полиморфизма пролактина в зависимости от особенностей течения беременности и определение его прогностической значимости.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное наблюдение с группой контроля.

Место проведения

Исследование проводилось в Университетской клинической больнице № 2 Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, а также в Женских консультациях № 7 и 102 Центрального административного округа г. Москвы в период с 2010 по 2012 гг.

Участники исследования

В исследование включали женщин с самопроизвольно наступившей беременностью, протекающей с угрозой выкидыша (1-я группа), с беременностью, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ), протекающей с угрозой выкидыша (2-я группа), с неразвивающейся беременностью, наступившей самопроизвольно (3-я группа), с физиологическим течением беременности, не требующей медикаментозной коррекции (4-я группа, контрольная).

В исследование не включали женщин с пороками и аномалиями развития половых органов, беременных с инфекционной, генетической и хромосомной патологиями, иммунологической формой невынашивания, патологией системы гемостаза, аномалиями кариотипа у супружеской пары, микро- и макропролактиномами гипофиза, а также различными эндокринопатиями (идиопатическая форма гиперпролактинемического синдрома, ожирение, гипотиреоз, гиперандрогения, синдром поликистозных яичников), диффузной формой аденомиоза, наличием крупных миоматозных узлов или субмукозной миомы матки.

Ультразвуковое исследование

Для диагностики осложнений течения беременности в I триместре использовали трансвагинальную эхографию, которую проводили на аппаратах ACUSON 128 XP/10 (США) и Toshiba SSH-140A (Япония) с конвексным и линейным датчиками 3,75 и 5,0 МГц (для трансабдоминального исследования) и 6,0 МГц (для трансвагинального сканирования). Для стандартизации условий все исследования проводились в одно и то же время суток (с 10 до 14 часов). В продольном срезе матки проводили измерение внутреннего диаметра плодного яйца и копчико-теменного размера эмбриона для определения срока гестации, устанавливали признаки жизнедеятельности эмбриона на основании визуализации сердцебиения и двигательной активности.

Определение гормонального статуса

Начиная с 5-й недели беременности один раз в неделю у всех женщин определяли концентрации пролактина и макропролактина в сыворотке крови. Взятие крови для анализа проводили в 8–10 часов утра натощак из локтевой вены. Содержание в сыворотке крови гормональных параметров определяли на автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторах ADVIA CENTAUR (Bayer, США) и IMMULITE, IMMULITE 2000 (DPC, США). Все гормональные исследования проводили в гормональной лаборатории Университетской клинической больницы № 2 Клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета программ SPSS 9.0 (SPSS Inc, США). Количественные показатели описаны с помощью среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Их сравнение в независимых выборках проведено с применением *t*-критерия Стьюдента. Различия качественных

признаков анализировали с помощью критерия Пирсона хи-квадрат или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы 2 × 2 менее 5. При оценке взаимосвязей признаков использовался корреляционный анализ. Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения порогового значения для концентраций изоформ пролактина использован ROC-анализ. Диагностическая ценность порогового значения оценивалась по значениям чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование были включены 150 беременных в возрасте от 19 до 38 лет, из них в 1-ю группу вошли 60 женщин (средний возраст – 28,4 ± 4,5 года), во 2-ю – 30 (30,2 ± 3,5 года), в 3-ю – 40 (29,7 ± 3,7 года), в 4-ю – 20 (28,7 ± 4,9 года) женщин.

Анамнестическая клиническая характеристика женщин в сравниваемых группах представлена в *таблице 1*. Основные группы были сопоставимы по частоте и нозологическим формам соматических заболеваний. При этом в группе здоровых беременных данные заболевания встречались в два раза реже и были представлены хроническим гастритом, хроническим бронхитом с редкой частотой рецидивов, вегето-сосудистой дистонией (ВСД) по гипотоническому типу, то есть заболеваниями, часто встречающимися в популяции. Также имели место перенесенные ранее оперативные вмешательства – аппендэктомия, тонзиллэктомия. У всех обследованных пациенток, независимо от принадлежности к группе исследования, отмечена высокая частота гинекологических заболеваний.

Изучение репродуктивного анамнеза обследованных пациенток показало, что наиболее неблагоприятный анамнез имели пациентки 2-й и 3-й групп, что проявлялось более высокой частотой по сравнению с пациентками 1-й и 4-й групп самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности (*табл. 2*). Пациентки 2-й группы (ЭКО и ПЭ) имели низкое общее количество беременностей и родов по сравнению с группой контроля.

Клиническое течение настоящей беременности у обследованных пациенток имело ряд особенностей. Наиболее часто пациентки основных (1–3) групп предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота различной интенсивности без кровянистых выделений из половых путей – у 38

Таблица 1

Клиническая характеристика беременных, включенных в исследование

Показатель	Группы, абс. (%)			
	1-я (n = 60)	2-я (n = 30)	3-я (n = 40)	4-я (n = 20)
Экстрагенитальные заболевания				
ВСД по гипотоническому типу	8 (13)	6 (20)	5 (12)	1 (5)
Хронический цистит	9 (15)	3 (10)	3 (7)	1 (5)
Хронический гастрит	17 (28)	10 (33)	11 (27)	3 (15)
Хронический бронхит	3 (5)	2 (6)	1 (2)	–
Перенесенные оперативные вмешательства[1]	11 (18)	4 (13)	7 (17)	2 (10)
Гинекологические заболевания				
Бесплодие	5 (8)*	10 (33)	3 (7)*	–
Миома матки	6 (10)	5 (16)	3 (7)	–
Внутренний эндометриоз	7 (11)	6 (20)	5 (12)	1 (5)*
Гиперпластические процессы эндометрия	2 (3)	3 (10)	3 (7)	–
Хронический сальпингоофорит	8 (13)	4 (13)	5 (12)	–
Хронический эндометрит	8 (13)	2 (6)	5 (12)	1 (5)
Привычное невынашивание в анамнезе	2 (3)*	11 (36)	9 (22)	–
Оперативные вмешательства по поводу бесплодия[2]	5 (8)*	10 (33)	3 (7)	–
Эрозия шейки матки	5 (8)	2 (6)	6 (15)	5 (25)
Бактериальный вагиноз	4 (6)	1 (3)	1(2)	1 (5)

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении с показателем во 2-й группе; $p < 0,05$ – при сравнении с показателем в 3-й группе; [1] аппендэктомия, тонзиллэктомия; [2] сальпингоовариолизис, клиновидная резекция, кластеризация яичников.

Таблица 2

Данные репродуктивного анамнеза обследованных беременных

Показатель	Группы, абс. (%)			
	1-я (n = 60)	2-я (n = 30)	3-я (n = 40)	4-я (n = 20)
Своевременные роды	28 (46)*	2 (6)	(39)*	7 (35)*
Преждевременные роды	6 (10)	3 (10)	3 (7)	2 (10)
Самопроизвольный выкидыш	4 (6)*, **	8 (26)	9 (22)	1 (5)*, **
Неразвивающаяся беременность	2 (3)**	3 (10)	11 (27)	–
Антенатальная гибель плода	–	1 (3)	–	–
Внематочная беременность	2 (3)*	5 (16)	3 (7)	–
Искусственный аборт	13 (21)	5 (16)	5 (12)	5 (25)

Примечание: *$p < 0,05$ – при сравнении с показателем во 2-й группе, **$p < 0,05$ – при сравнении с показателем в 3-й группе.

(63%) женщин и кровянистые выделения из половых путей в сочетании с болевым синдромом – у 15 (25%) беременных. Значительно реже отмечались кровянистые выделения из половых путей без болевого синдрома – у 8 (13%) женщин. Кроме того, пациентки 4-й контрольной группы предъявляли жалобы на тошноту и рвоту.

Результаты УЗИ обследования

В процессе наблюдения за течением беременности всем пациенткам основных групп проводили УЗИ в динамике. Первое исследование выполняли при диагностике факта беременности, в 10–11 недель, а в дальнейшем каждые 6–8 недель. При подозрении на возникновение каких-либо осложнений УЗИ проводили по соответствующим показаниям. В результате проведенного УЗИ было обнаружено более частое предлежание хориона и его низкое расположение в ранние сроки беременности у пациенток 1-й и 2-й групп (31%) по сравнению с пациентками 3-й группы (10%; $p < 0,05$).

УЗИ явилось основным методом диагностики такого осложнения, как неразвивающаяся беременность. Отсутствие ранее зафиксированного сердцебиения эмбриона и увеличение его размеров при динамическом исследовании, а также несоответствие среднего и внутреннего диаметра плодного яйца и копчико-теменного размера эмбриона сроку гестации являлись основными критериями данной патологии. Необходимо отметить, что при прогрессировании беременности у пациенток основных групп вышеперечисленные показатели соответствовали срокам гестации и не отличались от таковых в группе контроля. Динамическое наблюдение за течением беременности у женщин позволило выявить наиболее распространенные осложнения, представленные угрозой прерывания в I (78%) и II (67%) триместрах. Частота отслойки нормально расположенной плаценты у беременных 1-й группы была сопоставима с таковой у пациенток 2-й группы (78 и 73% соответственно) и была выше, чем у пациенток 3-й группы (23%; $p < 0,05$). Важно отметить, что случаев самопроизвольного прерывания беременностей у пациенток основных групп не наблюдалось. Беременность была сохранена у всех пациенток.

Исходы беременности

В результате исследования беременность была пролонгирована у всех пациенток основных групп. Своевременные роды (на 38–40-й неделе) произошли у 89 (81%) женщин, преждевременные (на 36–37-й неделе) – у 21 (19%) женщины. Роды через естественные родовые пути произошли у 68 (62%) пациенток, путем операции кесарева сечения было родоразрешено 42 (38%) беременных. Родились 112 живых детей (девочек – 65, мальчиков – 47). Случаи перинатальной смерти отсутствовали.

Анализ гормонального статуса

Особенности гормонального статуса пациенток в сравниваемых группах отражены в *таблице 3*. Показано, что с увеличением срока беременности происходило прогрессивное увеличение содержания пролактина и макропролактина. Исключение составили женщины с неразвивающейся беременностью (3-я группа), у которых значения гормональных показателей на протяжении всего проанализированного периода гестации практически не изменялись. У женщин 1-й и 4-й групп, но не 2-й и 3-й, на протяжении всей гестации происходило прогрессивное увеличение также и отношения макропролактина и пролактина (*рис. 1*). На основании проведенного ROC-анализа были определены критические значения для концентраций макропролактина и пролактина, а также их отношения, позволяющие дифференцировать группу беременных с неразвивающейся беременностью (*табл. 4*).

Таблица 3

Гормональный статус беременных в разные сроки гестации

Показатель	Сроки беременности, недели					
	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–18
1-я группа (*n* = 60)						
ПРЛ, мМЕ/л	625,2 ± 48,5	770,3 ± 57,9	801,4 ± 80,6	965,0 ± 110,6	987,3 ± 90,7	1109,0 ± 105,6
МП, мМЕ/л	293,0 ± 23,6*	412,0 ± 37,4*	510,3 ± 41,0*	641,0 ± 54,8*	685,2 ± 69,7*	715,0 ± 80,3*
П, нмоль/л	90,7 ± 29,6	97 ± 28,8	102,3 ± 29,1	107,4 ± 36,3	121,9 ± 31,4	128,5 ± 48,9
2-я группа (*n* = 30)						
ПРЛ, мМЕ/л	883,0 ± 97,5*	1136,0 ± 105,6*	1454,0 ± 82,4*	1503,0 ± 75,5*	1527 ± 68,9 *	1509,0 ± 77,3*
МП, мМЕ/л	353,0 ± 29,9*	428,2 ± 36,1*	580,3 ± 42,0*	605,0 ± 37,5*	629,0 ± 52,4*	638,0 ± 48,7*
П, нмоль/л	205 ± 16,6 *	227 ± 24,6*	280,4 ± 38,8*	304,6 ± 35,6 *	400,8 ± 47,6*	480,0 ± 66,8*
3-я группа (*n* = 40)						
ПРЛ, мМЕ/л	504,5 ± 78,5*	658 ± 63,6*	729 ± 70,2*	821 ± 55,1*	803 ± 48,5*	785 ± 39,8*
МП, мМЕ/л	223 ± 61,0*	304,5 ± 60,5*	346,4 ± 39,4*	399,5 ± 47,3*	372 ± 39,5*	340 ± 45,1*
П, нмоль/л	36,0 ± 14,9*	39,7 ± 16,8*	43,5 ± 17,2*	62,2 ± 30,5*	73,7 ± 29,3*	66,2 ± 21,2*
4-я группа (*n* = 20)						
ПРЛ, мМЕ/л	680 ± 116,2	870 ± 75,8	897,2 ± 97,4	1100 ± 85,0	1140 ± 51,8	1210 ± 72,1
МП, мМЕ/л	431,8 ± 67,0	633,4 ± 58,1	665,7 ± 60,8	853,6 ± 54,2	906,3 ± 45,7	946,2 ± 54,9
П, нмоль/л	106,7 ± 29,9	113 ± 30,5	116,2 ± 67,9	125,3 ± 40,6	146,4 ± 52,1	157,4 ± 42,3

Примечание: здесь и в таблице 4: ПРЛ – пролактин, МП – макропролактин, МП/ПРЛ – процентное соотношение макропролактина от пролактина, П – прогестерон. * $p < 0,05$ – при сравнении с 4-й (контрольной) группой.

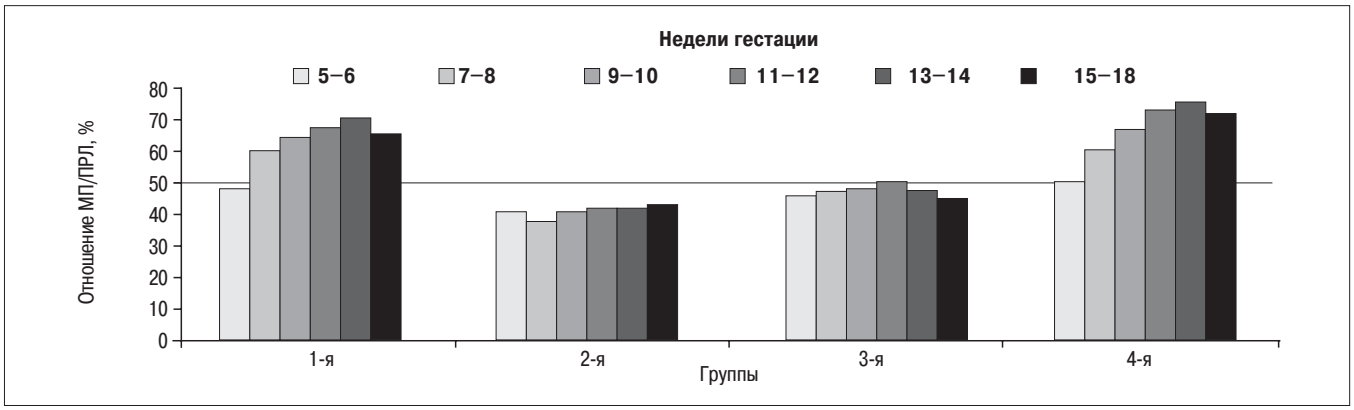

Рисунок 1. Отношение концентраций макропролактина и пролактина (в %) в разные сроки гестации у женщин в сравниваемых группах

Таблица 4

Пороговые значения концентрации пролактина, макропролактина и их отношения для определения риска неразвивающейся беременности

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
ПРЛ	504 мМЕ/л	18 (45)	8 (40)
МП	223 мМЕ/л	24 (60)	7 (35)
МП/ПРЛ	44%	20 (50)	10 (50)

Примечание. При выборе критического уровня было принято требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время 2/3 беременностей являются беременностями высокого риска невынашивания. Это обусловлено частыми нарушениями менструального цикла различного генеза у женщин репродуктивного возраста, первичным и вторичным бесплодием, использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Согласно данным литературы, течение беременности и ее клинические особенности, проявляющиеся угрозой, невынашиванием, неразвивающейся беременностью, как правило, рассматриваются с точки зрения изменения концентрации

прогестерона [11, 17]. Все вышеперечисленные виды патологии вынуждают назначать данным пациенткам гормональную поддержку беременности, которая, в свою очередь, также сводится к применению препаратов прогестеронового ряда. Терапия препаратами прогестеронового ряда направлена на поддержание функции желтого тела, адекватности имплантации, сохранения и нормализации функции синцитиотрофобласта, снижение гипертонуса миометрия. Известно, что метаболиты препаратов данной группы определяются в сыворотке крови и моче как прогестерон и 17-оксипрогестерон. Данная особенность не позволяет нам ориентироваться на концентрацию прогестерона при определении особенностей и прогноза течения беременности [20]. В то же время акушерская клиника нуждается в объективных критериях, позволяющих оценить течение беременности, особенно у пациенток высокого риска невынашивания.

Все вышеизложенное поставило перед нами задачу попытаться разработать новый диагностический тест, независимый от эндогенного и экзогенно введенного прогестерона, позволяющий судить об особенностях имплантации и состоянии синцитиотрофобласта. При анализе литературы в качестве диагностического параметра, не зависящего от уровня прогестерона, нами были выбраны пролактин и макропролактин, то есть изменение молекулярного полиморфизма пролактина [12]. Не вызывает сомнения, что 18 недель гестации являются конечным сроком формирования плаценты. Согласно данным литературы, молекулярный полиморфизм пролактина после 18 недель также не изменяется [5, 8]. Именно поэтому в обследование вошли беременные до 18 недель гестации.

Согласно результатам проведенного нами исследования, выявлена зависимость между уровнем пролактина, макропролактина и особенностями течения беременности. Неблагоприятное течение гестации, проявляющееся угрозой прерывания, сопровождается снижением уровня макропролактина в 1,5 раза от нормативных значений и снижением концентрации макропролактина в 2 и более раз в группе с неразвивающейся беременностью по сравнению с физиологическим течением беременности в зависимости от сроков гестации. Согласно результатам исследования, снижение процентного соотношения макропролактина к пролактину с 18,8 до 34,7% в период с 5-й по 18-ю неделю гестации можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического фактора течения беременности ($p < 0,05$). Как показали результаты ROC-анализа, снижение соотношения концентраций пролактина к макропролактину ниже 50% может быть расценено как гормональный параметр неразвивающейся беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование молекулярного полиморфизма пролактина и процентного соотношения его изоформ позволяет прогнозировать течение беременностей высокого риска невынашивания. Определение молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности можно использовать в качестве диагностического теста состояния синцитиотрофобласта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hauache O., Oliveira J., Tachibana T., et al. Evaluation of plasma prolactin levels. Endocrin Metabol 2006; 50(3): 569–70.
2. Leslie H., Courtney C., Bell P., et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. Clin Endocrin Metabol 2001; 86(6): 2743–6.
3. Vilar L., Freitas M., Naves L., et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. Endocrin Invest 2008; 31(5): 436–44.
4. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Молекулярные формулы пролактина. Акушерство и гинекология 2000; 6: 3–6.
5. Pascoe-Lira D., Duran-Reyes G., Contreras-Hernandez I., et al. Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. Clin Endocrin Metabol 2001; 86(2): 924–9.
6. Булатов А.А. Феномен макропролактинемии, его происхождение и клинико-диагностическое значение. Проблемы эндокринологии 1997; 43(3): 50–5.
7. Cavaco B., Leite V., Santos M. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. Endocrin Invest 2008; 80 (8): 2342–6.
8. Hattori N., Nakayama Y., Kitagawa K., et al. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies suppress PRL bioactivity in patients with macroprolactinaemia. Clin Endocrinol 2008; 68(1): 72–6.
9. Diver M., Ewins D., Worth R.C., et al. An unusual form of macroprolactin in a pregnant patient. Endocrinol 2004; 5(1): 41–5.
10. Suliman A., Smith T., Gibney J., McKenna T.J. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening. Clin Chem 2003; 49(9): 1504–9.
11. Кветной И.М., Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Колобов А.В. Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты. М.: МЕДпресс-информ, 2005.

12. Bigazzi M., Nardi E. Prolactin and relaxin: antagonism on the spontaneous motility of the uterus. Clin Endocrin Metabol 2007; 53(3): 665–7.
13. Demers L., Hughes E. Organ culture of human endometrium. Effects of progesterone. Obstet Gynecol Surv 2006; 34(2): 252–9.
14. Jabbour H., Critchley H.O l. Potencial roles of decidual prolactin in early pregnancy. Reproduction 2001; 121(1): 197–205.
15. Jan J., Naoki H., et al. Progesterone receptor regulates decidual prolactin expression in differentiating human endometrial stromal cells. Endocrinol 2009; 8(1): 119–21.
16. Rasmussen C., Hashizume K., Orwig K., et al. Decidual prolactin-rated protein expression and characterization. Endocrinol 2006; 25(4): 193–6.
17. Herbert F., Sparkle D., Moore G., et al. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. Endocrinol 2009; 9(3): 602–6.
18. Huang J., Tseng L., Bishof P., et al. Regulation of prolactin production by progestin, estrogen and relaxin in human endometrial stromal cells. Endocrinol 2007; 121(6): 2011–7.
19. Maslar I., Ansbacher R. Effects of progesterone on decidual prolactin production by organ cultures of human endometrium. Endocrinol 1998; 118(7): 2102–8.
20. Schindler A. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas 2009; 65: 3–11.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

Подписаться на электронную версию журналов, архив издательства и отдельные статьи вы можете через Научную электронную библиотеку www.elibrary.ru.

На журнал Вы можете подписаться через ОАО Агентство «Роспечать» в любом почтовом отделении России. Индекс издания 33166.

Редакционная подписка

Стоимость подписки на годовой комплект:
для физ. лиц – 380 рублей.
для юр. лиц – 1 000 рублей.
На полугодовой комплект:
для физ. лиц – 190 рублей.
для юр. лиц – 500 рублей.

Оформить подписку через редакцию можно с любого номера.
Чтобы оформить подписку, необходимо:
– заполнить прилагаемую квитанцию;
– при заполнении указать адрес доставки с индексом и телефон;
– перечислить деньги на указанный р/счет;
– отправить копию квитанции об оплате по адресу: 127473 Москва, а/я 82,
или по электронной почте: stv-medicoms@yandex.ru; или по факсу: 8 (499) 978-1676

Извещение

Форма № ПД-4

СБЕРБАНК РОССИИ
Основан в 1841 году

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

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

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

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

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

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

Кассир

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

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

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

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

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

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

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Медикаментозное лечение во время вынашивания беременности требует особого внимания для женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией. В статье рассмотрены вопросы влияния беременности на частоту эпилептических припадков, влияние гестации на фармакокинетику противоэпилептических препаратов, представлены клинически и научно обоснованные подходы к ведению беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией, в зависимости от принимаемых противоэпилептических препаратов.

Ключевые слова: эпилепсия, женщина, беременность, роды.

Drug treatment during the pregnancy requires special attention to women of childbearing age with epilepsy. The paper considers impact of pregnancy on frequency of epileptic seizures, effect of gestational age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs that are clinically and scientifically sound approaches to management of pregnancy and childbirth in women with epilepsy, according to the received antiepileptic drugs.

Key words: female, epilepsy, pregnancy, delivery.

Н.А.Шнайдер[1, 2], Д.В.Дмитренко[1, 2], А.Т.Егорова[1, 3], Т.Ю.Елизарьева[1, 4]

[1] Институт последипломного образования, Красноярск

[2] Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск

[3] Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого

[4] Красноярский краевой консультативно-диагностический центр медицинской генетики

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Дмитренко Диана Викторовна, *к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, невролог-эпилептолог Центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга*

Адрес: *660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,*

тел.: (391) 221-00-46,

e-mail: *mart2802@yandex.ru*

Беременность и рождение ребенка всегда сопряжены с опасениями и тревогой за здоровье будущей матери и младенца. Ситуация особенно обостряется у женщин, страдающих эпилепсией, в связи с боязнью учащения эпилептических припадков во время беременности, тератогенного влияния противоэпилептических препаратов на плод, возможности наследования заболевания ребенком. Эта проблема с течением времени становится все более актуальной. За последние 20 лет отмечается четырехкратное увеличение числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин [1]. Ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных из всего количества детей рождаются от матерей, больных эпилепсией [2, 3]. Лечение эпилепсии во время беременности требует баланса между риском для матери и плода. Необходимо понимание влияния беременности на контроль над приступами и влияния гестации на метаболизм противоэпилептических препаратов (ПЭП). Медикаментозное лечение во время беременности требует особого внимания для женщин фертильного возраста с эпилепсией и терапевтической задачей для их лечащих врачей.

Контроль над приступами во время беременности

В ряде исследований показано, что частота эпилептических приступов остается неизменной в течение беременности в большинстве случаев – у 63,6% женщин [4, 5]. Учащение или уменьшение частоты наблюдается в одинаковых пропорциях. По данным европейского регистра, судорожные приступы во время беременности не отмечают 58% женщин, появление приступов фиксируется у 18% женщин [6]. С усугублением приступов во время беременности ассоциированы фокальные симптоматические эпилепсии, длительное течение заболевания, неудовлетворительный контроль над приступами до беременности [6]. Если же приступы отсутствовали в течение года до беременности, то риск возникновения приступов во время беременности снижается на 50–70%. Высока вероятность приступов и в том случае, если они возникали во время предыдущей беременности. Риск развития приступов увеличивается во время родов или физической нагрузки. Эпилептический статус во время беременности отмечается в 1–1,5% случаев [7]. С худшим контролем над приступами может быть связано лечение окскарбазепином и ламотриджином [6, 7].

Физиологические, гормональные, метаболические и психологические изменения во время беременности могут влиять на эффективность контроля над эпилептическими приступами [8]. Гормональное влияние во время беременности связано с изменением соотношения эстрогенов и прогестеронов. Эстрогены провоцируют эпилептические приступы за счет изменения проницаемости клеточных мембран для кальция [9], снижения притока хлорида через ГАМК-рецепторы [10] и действия, подобно глутамат агонисту, в гиппокампе [11]. Прогестерон обладает противоэпилептическим действием за счет снижения возбудимости корковых нейронов, путем повышения ГАМК эффектов [12]. В период беременности возросшее содержание эстрогенов усиливает синтез печенью ряда веществ, включающих прокоагулянты, жирные кислоты и предшественники стероидов, повышается активность цитохрома P450 печени [13]. Повышенная активность цитохрома P450 печени существенно изменяет метаболизм лекарственных препаратов и приводит к снижению концентрации ПЭП в плазме [14]. Физиологические изменения во время беременности могут быть связаны и с увеличением объема плазмы крови [13], повышением массы тела, увеличением сердечного выброса, снижением моторики желудка, изменением почечного кровотока и клубочковой фильтрации [15], изменением печеночного метаболизма [16], уменьшением сывороточного альбумина, изменением связывания антиконвульсантов с белками плазмы [13].

Снижение контроля над эпилептическими приступами может быть обусловлено снижением концентрации ПЭП в сыворотке крови в результате рвоты, нарушения регулярности приема препаратов (в связи с опасениями тератогенности), фармакокинетическими изменениями во время беременности, физиологическими изменениями, нарушениями цикла сон-бодрствование или гипервентиляцией во время родов [17]. Также следует учитывать, что объем циркулирующей крови увеличивается на 30–50% за счет одновременного увеличения объема плазмы и числа эритроцитов. Это приводит к увеличению сердечного выброса и, как результат, уменьшению концентрации лекарственных препаратов в сыворотке крови за счет увеличения объема распределения, скорости клубочковой фильтрации и почечного клиренса препаратов [17]. Концентрация альбумина во время беременности снижается, приводя к уменьшению связывания препаратов с белками плазмы, и, следовательно, белок-связывающая способность крови с лекарственными препаратами также уменьшается, приводя к повышению уровня свободного препарата. Эффект от снижения уровня белка, как правило, перевешивает эффекты увеличения клиренса противоэпилептических препаратов и объема распределения. Общий уровень препарата во время беременности, как правило, падает, а не увеличивается [13].

Особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов во время беременности

Для вальпроевой кислоты снижение концентрации в сыворотке крови характерно в III триместре и составляет 50% от исходного уровня сывороточных концентраций [17]. На поздних сроках беременности уменьшение связывания с белками в связи с гипоальбуминемией приводит к росту доли свободной фракции препарата до 25% [18], то есть доля свободной фракции вальпроевой кислоты обратно пропорциональна концентрации сывороточного альбумина. Именно эта несвязанная или свободная фракция фармакологически активна и перевешивает влияние снижения концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови [17], что может быть причиной учащения эпилептических припадков во второй половине беременности [17]. При этом повышение дозы вальпроевой кислоты на фоне гипоальбуминемии не будет оказывать существенного клинического эффекта. Высокая общая концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови может ввести в заблуждение лечащего врача невролога-эпилептолога при ведении женщины, страдающей эпилепсией, во время беременности, а также к недооценке фармакологических эффектов препарата и риска развития нежелательных лекарственных явлений.

Уровень фенобарбитала в сыворотке крови уменьшается во время беременности [19]. При этом в течение I триместра беременности концентрация общего препарата в сыворотке снижается на 55%. Так как связывание с белками у фенобарбитала является относительно низким (40–60%), уменьшение уровня несвязанного препарата составляет 50%. Однако определяется значительная индивидуальная вариабельность показателей терапевтического лекарственного мониторинга [20].

Наиболее заметное снижение концентрации было отмечено у противоэпилептических препаратов (ПЭП) с элиминацией глюкуронидазой – ламотриджина [21] и окскарбазепина (на 36% в сравнении с уровнем до и после беременности), что ассоциируется с возобновлением (срывом достигну-

той до наступления настоящей беременности фармакоиндуцированной ремиссии) приступов [22, 23]. Так, при приеме ламотриджина во время беременности нарушение контроля над эпилептическими приступами регистрировалось у 45% женщин [21, 24]. Наибольшие изменения показателей терапевтического лекарственного мониторинга отмечались во II триместре, когда соотношение концентрация/доза уменьшается более чем на 60%. Контроль над приступами ухудшается также и в III триместре, несмотря на попытки увеличения дозы ламотриджина [21]. Значительное ухудшение контроля над эпилептическими приступами отмечается при снижении концентрации препарата в сыворотке крови на 65% от базового уровня. В среднем соотношение концентрации в плазме/доза снижалось на 26,5%, 65,1 и 65,8% в I–III триместрах беременности соответственно [21]. Возможно неуклонное повышение клиренса ламотриджина во время гестации с пиком на 32-й неделе [25], вплоть до значительного – на 330% от исходного уровня [26]. Риск замедления метаболизма ламотриджина повышается при политерапии эпилепсии в комбинации с вальпроевой кислотой за счет ингибиторного действия последней на глюкуронизацию ламотриджина в печени, что, в свою очередь, приводит к увеличению сывороточной концентрации ламотриджина [27]. Для улучшения контроля над эпилептическими приступами во время беременности некоторыми авторами рекомендуется профилактическое повышение дозы ламотриджина [28], однако без динамического терапевтического мониторинга уровня этого препарата в сыворотке крови подобный шаг представляет определенный риск в отношении развития нежелательных лекарственных явлений.

В отношении карбамазепина продемонстрировано снижение его концентрации от исходного уровня на 10–12% в III триместре беременности [13]. Если снижение общей концентрации карбамазепина в сыворотке крови превышает 50% по сравнению с таковой до наступления беременности, то, как правило, наблюдается срыв достигнутой ранее фармакоиндуцированной ремиссии эпилепсии или учащение числа эпилептических приступов, что требует повышения суточной дозировки препарата.

Во время беременности происходят активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы под воздействием плацентарных эстрогенов и прогестерона, увеличение реабсорбции натрия и воды в дистальных извитых канальцах почек, задержка жидкости в сосудистом русле и увеличение объема циркулирующей плазмы [29]. Этот процесс протекает наиболее интенсивно в I и II триместрах, достигая максимума к 29–36-й неделям. В связи с этим необходимо строго контролировать разовую и суточную дозы, кратность приема ПЭП с почечным метаболизмом (леветирацетам, топирамат). Клиренс леветирацетама во время беременности значительно увеличивается, в III триместре отношение концентрации препарата в сыворотке крови к его дозе уменьшается на 50% от исходного уровня [30, 31]. Уровень топирамата во II и III триместрах снижается меньше, чем у ламотриджина и леветирацетама [32]. При этом не выявлено уменьшения контроля над эпилептическими приступами на фоне снижения концентрации препарата [33], однако в связи с малым числом наблюдений течения беременности на фоне применения этого ПЭП нового поколения, данный вопрос в настоящее время остается открытым.

Рекомендации по ведению беременности

Учитывая влияние беременности на частоту и тяжесть эпилептических приступов и фармакокинетику ПЭП, а также результаты проведенных в течение последних пяти лет исследований в области менеджмента эпилепсии и беременности [34–37], нами предложен рекомендательный протокол ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией, который внедрен в клиническую практику на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого. Его цель – улучшение оказания медицинской помощи данной категории пациенток, снижение показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [38].

При положительном решении о возможности пролонгирования беременности, наступившей у женщины, страдающей эпилепсией, мы учитываем следующие условия.

1. Соблюдение междисциплинарного подхода и преемственности при ведении беременной с эпилепсией между акушером-гинекологом, неврологом-эпилептологом, генетиком, клиническим фармакологом.

2. Медикаментозному лечению подлежат все беременные женщины с активной эпилепсией. ПЭП назначаются и корригируются неврологом-эпилептологом. Не рекомендуется замена ПЭП во время вынашивания беременности, если невроло-

гом-эпилептологом подобрана адекватная терапия с минимальным тератогенным риском и хорошим контролем эпилептических приступов. Предпочтительна монотерапия ПЭП в минимально возможных дозах для сохранения ремиссии приступов, поскольку все без исключения антиконвульсанты, как классические, так и нового поколения, обладают тератогенным потенциалом, который зависит от суточной дозировки принимаемого лекарственного препарата и его уровня в сыворотке крови. При политерапии эпилепсии тератогенный потенциал выше, чем при монотерапии.

3. Проведение мероприятий, осуществляемых неврологом-эпилептологом совместно с медицинским генетиком и клиническим фармакологом, по прогнозированию и снижению риска развития серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и тератогенного риска, включая оценку скорости метаболизма ПЭП в организме женщины (фармакокинетика и фармакогенетика ПЭП), а также определение фармакогенетических маркеров генетически детерминированного нарушения метаболизма ПЭП: препаратов вальпроевой кислоты (полиморфизм генов CYP2C9, CYP2A6, CYP2B6, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1 изоферментов цитохрома P450 печени), карбамазепина (полиморфизм генов CYP3A4, CYP3A5 изоферментов цитохрома P450 печени), ламотриджина (полиморфизм гена глутатион S-трансферазы – mGSTM1 и tGSTT1, гена глутатион-S-трансферазы n(1), гена глутатион-S-трансферазы n(2), гена натриевого канала SCN1VS5N, гена уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы – UGT1A4) [39–42].

4. Проведение, если таковое по каким-либо причинам не было осуществлено в преконцепционном периоде, с участием медицинского генетика и невролога-эпилептолога медико-генетического консультирования семьи беременной, страдающей идиопатической формой эпилепсии или симптоматической формой эпилепсии на фоне наследственного моногенного или хромосомного заболевания. Цель медико-генетического консультирования – оценка и разъяснение риска рождения ребенка с генетически детерминированными формами эпилепсии и врожденными пороками развития (ВПР). Планирование преконцепционной диагностики ВПР и хромосомных мутаций у плода проводится согласно принятому в Российской Федерации стандартному протоколу: биохимический скрининг I, II триместров (альфа-фетопротеин, хориональный гонадотропин, эстриол) и УЗИ плода в 12, 20–22 и 32 недели гестации. При необходимости проводятся дополнительные исследования в 18 недель гестации (например, при политерапии ПЭП и повышении риска тератогенеза). Инвазивные методы пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез) используются по показаниям при выявлении маркеров ВПР и/или хромосомных мутаций.

5. Проведение динамического терапевтического лекарственного мониторинга для определения индивидуальной концентрации общего и свободного ПЭП в сыворотке крови в начале каждого триместра и ежемесячно с восьмого месяца гестации. Если выявлено снижение общей концентрации ПЭП в сыворотке крови более чем на 50% по сравнению с концентрацией до наступления беременности, осуществляется повышение суточной дозировки препарата. Для ПЭП с высокой белково-связывающей способностью (вальпроаты, фенобарбитал, карбамазепин) необходимо оценить уровень альбумина в сыворотке крови до повышения дозы ПЭП. Для улучшения контроля над эпилептическими приступами во время беременности рекомендуется коррекция дозы ламотриджина под контролем показателей терапевтического лекарственного мониторинга.

6. Динамический контроль лабораторных показателей (в зависимости от фармакологической группы принимаемого ПЭП) с целью раннего выявления возможных НЛР: клинический анализ крови, биохимические показатели крови (общий белок и белковые фракции, калий, натрий, билирубин, АлАТ, АсАТ, амилаза, креатинин, мочевина), исследование мочи (в том числе исследование кристаллообразующей функции мочи на фоне приема топирамата и зонисамида). Для минимизации риска НЛР при приеме ПЭП, влияющих на сердечный ритм и проводимость (карбамазепина, окскарбазепина, зонисамида), проводится холтеровское мониторирование ЭКГ.

7. Проведение динамического видео-ЭЭГ-мониторинга с длительностью фоновой записи состояния биоэлектрической активности головного мозга не менее 60 минут, исключая пробу с гипервентиляцией (особенно в III триместре беременности). Исследование проводится в начале каждого триместра беременности при стабильном течении эпилепсии (отсутствие срыва ремиссии эпилепсии, серийных эпилептических припадков, эпилептического статуса) и при отсутствии осложнений течения беременности. При развитии гестоза, особенно второй половины беременности, необходимо экстренное проведение ЭЭГ в связи с риском преэклампсии.

8. Продолжается профилактика ВПР препаратами фолиевой кислоты [43] в I триместре беременности, когда идет закладка органов и тканей плода. Доза фолиевой кислоты подбирается индивидуально, с учетом динамического контроля ее концентрации и уровня гомоцистеина в сыворотке крови, а также носительства мутаций генов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR, метионинсинтазы – MTR, метионинсинтазы редуктазы – MTRR) [41].

9. Лечение эпилепсии во время вынашивания беременности проводится амбулаторно, при условии соблюдения рекомендаций лечащего врача невролога-эпилептолога, включая вопросы режима сна и бодрствования, режима дозирования ПЭП, сроков динамического видео-ЭЭГ-мониторинга и терапевтического лекарственного мониторинга ПЭП. При учащении эпилептических приступов, развитии эпилептического статуса или серьезных НЛР рекомендуется лечение пациентки под наблюдением лечащего врача-невролога и консультанта акушера-гинеколога в условиях круглосуточного неврологического стационара (по показаниям – палаты интенсивной терапии) многопрофильного лечебно-профилактического учреждения. При наслоении акушерской патологии (анемия беременных, угроза преждевременных родов, гестоз) обследование и лечение проводятся в условиях отделения патологии беременности акушерского стационара под наблюдением лечащего врача акушера-гинеколога и консультанта-невролога.

Рекомендации по ведению родов

Учащение эпилептических приступов во время и после родов наблюдается в 5% случаев [6]. Изменения дыхания, депривация сна, боль и эмоциональный стресс увеличивают риск приступов во время родов [7].

При выборе способа родоразрешения важно учитывать следующие принципы:

- плановая дородовая госпитализация беременной, страдающей эпилепсией, в акушерский стационар – за 1–2 недели до предполагаемого срока родов (38–39-й недели гестации);
- при отсутствии эпилептических приступов и акушерских противопоказаний возможно родоразрешение через естественные родовые пути;
- при сохранении эпилептических приступов (неполной клинико-электроэнцефалографической ремиссии эпилепсии) или при срыве спонтанной или фармакоиндуцированной ремиссии эпилепсии во время вынашивания настоящей беременности родоразрешение осуществляется путем операции кесарева сечения;
- при выборе способа анестезии во время операции кесарева сечения предпочтительнее эпидуральная анестезия, при выборе общей анестезии желательно использование центральных анестетиков с низким эпилептогенным потенциалом (не рекомендуется использование диссоциантных анестетиков – кетамина и его аналогов – ввиду высокого проконвульсантного потенциала).

Осложнения противоэпилептической терапии во время беременности

Эффективность терапии во время беременности оценивается клинически: по отсутствию и/или снижению частоты эпилептических припадков, а также с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга в I–III триместрах беременности и после родоразрешения на 7–10-е сутки. К осложнениям противоэпилептической терапии во время беременности относятся НЛР, включая антиконвульсант-индуцированные ВПР плода, срыв спонтанной или фармакоиндуцированной ремиссии эпилепсии, серийные эпилептические припадки, эпилептический статус, угроза прерывания беременности на ранних и поздних сроках гестации (*табл. 1*) [44, 45]. Средний риск акушерских осложнений (гестоз, кровотечение, преждевременные роды, пренатальная смертность) при вынашивании беременности у женщин, страдающих эпилепсией, не превышает популяционный уровень [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией, осуществляемое междисциплинарной командой специалистов, при тесном взаимодействии невролога-эпилептолога, акушера-гинеколога, медицинского генетика позволяет сущест-

Таблица 1

Частота врожденных пороков развития при приеме различных противоэпилептических препаратов

Препараты	Частота ВПР, %	
	Европейский регистр [44]	Североамериканский регистр [45]
Карбамазепин	3,4–8,7	2,9
Вальпроаты	5,6–24,2	9,3
Фенобарбитал	5,4–13,7	5,5
Топирамат	–	4,2
Ламотриджин	2,0–4,5	2,0
Леветирацетам	–	2,4

венно снизить риск развития осложнений течения эпилепсии во время беременности, связанный с неконтролируемыми эпилептическими приступами, и минимизировать дозозависимый тератогенный потенциал ПЭП. В целом, критерием качества оказания медицинской помощи беременным, страдающим эпилепсией, является отсутствие осложнений эпилепсии и рождение здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. и др. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. Фарматека 2005; 9: 38–43.
2. Tomson T., Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. BMJ 2007; 335: 769–73.
3. Pennell P.B. Pregnancy in women who have epilepsy. Neurol Clin 2004; 22: 799–820.
4. Поверенова И.Е. и др. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией. Медицинский альманах 2011; 1: 180–3.
5. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., et al. Collaborative EURAP Study Group 2004. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. Epilepsia 2004; 45: 1463–4.
6. The EURAP Study Group. Seizures control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. Neurology 2006; 66: 354–60.
7. Vajda F. J., Hitchcock A., Graham J., et al. Seizures control in anti-epileptic drug-treated pregnancy. Epilepsia 2008; 49: 172–6.
8. Tomson T., Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and Puerperium. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 209–19.
9. Smith S.S. Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long term effect. Brain Res 1989; 503: 354–7.
10. Foldvary-Schaefer N., Harden C., Herzog A., Falcone T. Hormones and seizures. Cleve Clin J Med 2004; 71: 11–8.
11. Wong M., Moss R. Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. J Neurosci 1992; 12: 3217–25.
12. Herzog A.G. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. Seizure 2008; 17: 151–9.
13. Pennell P.B. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Neurology 2003; 61: 35–42.
14. Chen H., Yang K., Choi S., et al. Up-regulation of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17β-estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1841–7.
15. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1998; 51: 944–8.
16. Perucca E. Drug metabolism in pregnancy, infancy and childhood. Pharmacol Ther 1987; 34: 129–43.
17. Brodtkorb E., Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. Seizure 2008; 17: 160–5.
18. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F., et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008; 49: 1239–76.
19. Yerby M.S., Friel P.N., McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. Neurology 1992; 42: 12–6.
20. Luoma P.V., Heikkinen J.E., Ylostalo P.R. Phenobarbital pharmacokinetics and salivary and serum concentrations in pregnancy. Ther Drug Monit 1982; 4: 65–8.
21. Pennell P.B., Peng L., Newport D.J., et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. Neurology 2008; 70: 2130–6.
22. Christensen J., Sabers A., Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. Neurology 2006; 67: 1497–9.
23. Mazzucchelli I., Onat F.Y., Ozkara C., et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy in the puerperium. Epilepsia 2006; 47: 504–9.
24. Petrenaite V., Sabers A., Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. Epilepsy Res 2005; 65: 185–8.
25. Sabers A., Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. Epilepsia 2009; 50: 2163–6.
26. Johannessan S.I., Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? Clin Pharmacokinetics 2006; 45: 1061–75.
27. Kanner A.M., Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. Neurology 2000; 55: 588–91.
28. Fotopoulou C. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. Epilepsy Res 2009; 85: 60–4.
29. Anderson G.D. Pregnancy-related changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 989–1008.
30. Tomson T., Palm R., Kallen K., Ben-Menachem E. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. Epilepsia 2007; 48: 1111–6.
31. Westin A.A., Helde G, Nakken K.O., et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. Seizure 2008; 17: 192–8.
32. Ohman I., Vitols S., Tomson T., et al. Pharmacokinetics of top-

iramate during pregnancy. Epilepsy Res 2009; 87: 124–9.
33. Westin A.A., Nakken K.O., Johannessen S.I., et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. Epilepsia 2009; 50: 480–5.
34. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизм состояния 2009; 1: 8–13.
35. Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. Epilepsia 2009; 50: 1229–36.
36. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Epilepsia 2009; 50: 1237–46.
37. Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. Epilepsia 2009; 50: 1247–55.
38. Adab N., Kini U., Vinten J., et al. The long term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psych 2004; 75: 1575–83.
39. Shnayder N.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V., et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions. MHSJ 2011; 7: 20–8.
40. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и др. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противоэпилептических препаратов у женщин, больных эпилепсией. Проблемы женского здоровья 2011; 2: 22–6.
41. Шнайдер Н.А., Сычев Д.А., Пилюгина М.С. и др. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Вып. 2. Эпилепсия 2011; 5: 31–7.
42. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. Зам. глав. врача: леч. работа и мед. эксп. 2011; 7: 50–61.
43. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Алгоритм планирования беременности у женщин, страдающих эпилепсией. Проблемы женского здоровья 2012; 1: 47–50.
44. Tomson T., Battino D., Bonnizoni E., et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol 2011; 10: 609–17.
45. Herndandez-Diaz S., Smith C.R., Shen A., et al. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy. Neurology 2012; 78: 1692–9.
46. Crawford P., Appelton R., Betts T., et al. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. Seizure 1999; 8: 201–17.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ

Токолитическая терапия является одним из ключевых компонентов лечения беременных женщин с риском преждевременных родов. В статье обсуждается вопрос о принципах проведения токолиза, рассматриваются преимущества и недостатки различных групп препаратов, используемых для этой цели. В обзор включено описание препаратов, используемых для токолиза, таких как β-адреномиметики, сульфат магния, ингибиторы синтеза простагландинов, донатор оксида азота, блокаторы Ca^{++}-каналов, антагонисты окситоциновых рецепторов. Описаны механизмы действия препаратов, их эффективность, безопасность и побочные эффекты для матери и плода.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, токолиз.

The use of tocolytics is central in delaying birth; however, therapeutic options vary in effectiveness and adverse events profiles. The aim of this paper is to review available data about benefits and harms of drugs for preventing preterm labour. Tocolytic therapy includes few classes of medicine, namely: β adrenergic receptor agonists, NO donors, magnesium sulphate, prostaglandin-synthase inhibitors, oxytocin receptor antagonists, calcium-channel blockers. Their specific, their safety, their efficiency, and side effects profile for the mother and the fetus are presented.

Key words: preterm labor, tocolytic therapy, tocolisis.

А.В.Курганский,
Д.О.Иванов,
А.Г.Савицкий

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Институт перинатологии и педиатрии, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Курганский Александр Викторович, *младший научный сотрудник НИЛ антенатальной патологии НИИ перинатологии и педиатрии ФЦ сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*
Адрес: *197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2,*
тел.: *(812) 702-68-55,*
e-mail: *doivanov@yandex.ru*

Преждевременные роды на протяжении многих десятилетий остаются одной из самых актуальных проблем акушерства. Одно из первых научных описаний преждевременных родов можно встретить в работе Simpson (1907). В ней описываются преждевременные роды, произошедшие 25 декабря 1642 года: «Ребенок был настолько мал, что мог поместиться в литровую кружку». Несмотря на столь малые размеры, этот ребенок выжил, вырос и стал сэром Исааком Ньютоном [1]. Однако далеко не все преждевременные роды имеют столь благополучный финал.

Как известно, преждевременные роды заканчиваются рождением недоношенного ребенка, являясь ведущей причиной перинатальной заболеваемости и неонатальной смертности в развитых странах. Так, в 2008 г. 29% случаев неонатальных смертей в мире были связаны с преждевременными родами [2]. Риск смерти или нейросенсорных расстройств у детей увеличивается с уменьшением срока гестации. Помимо того, что преждевременные роды могут оказывать огромный негативный психоэмоциональный эффект на семью, существенно возрастают затраты здравоохранения на лечение недоношенных детей [3]. Выхаживание недоношенных и незрелых детей обходится в 250–300 раз дороже, чем оказание помощи доношенным новорожденным [4].

Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 недели (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г [5]. В Российской Федерации до конца 2011 г. спонтанное прерывание беременности при гестационном сроке с 22 до 27 недель 6 дней относились к поздним выкидышам [6]. С 01.01.2012 г. в нашей стране вступили в действие новые критерии при определении срока родов, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения [7].

Значительные успехи, достигнутые за последние 40 лет в медицине и фармакологии, почти не повлияли на частоту преждевременных родов. Это, прежде всего, связано с многообразием их причин и сложностями диагностики наступления этого патологического синдрома [4]. Частота

преждевременных родов в мире в последние годы составляет 2–5% и, несмотря на появление новых технологий, не имеет тенденции к снижению. В Соединенных Штатах Америки этот показатель составляет 12–13%, во многих других развитых странах – 5–9%. Показатель частоты преждевременных родов в развитых странах также формируется и за счет беременностей, в том числе многоплодных, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий [4, 6, 8].

Как уже было отмечено выше, сложности лечения и профилактики преждевременных родов связаны с многообразием их причин. Этиология преждевременных родов доподлинно не известна при всей своей потенциальной многообразности возможных патогенных факторов, а реальные методы их гарантированного предотвращения практически отсутствуют [9]. Несмотря на то, что факторы риска наступления преждевременных родов, казалось бы, хорошо изучены, в 30–50% случаев причину преждевременных родов установить не удается [4, 9, 10]. По-прежнему, недостаточно ясны механизмы преждевременного созревания шейки матки, а также причины ранней активации миометрия. В настоящее время принято считать, что только взаимодействие и реализация множества факторов риска способствуют переходу матки из состояния покоя к началу сократительной деятельности. Преждевременное начало родовой деятельности расценивается не как отдельное заболевание, а как исход различных осложнений беременности. Установление новых аспектов патогенеза этих состояний является важным звеном профилактики недонашивания беременности.

По нашему мнению, проблема невынашивания беременности в целом становится еще более актуальной в связи с необходимостью пересмотра представлений о биомеханизме родовой схватки. Доминирующие теории, представляемые до сих пор в акушерской литературе [11–13], уже не обогащают клиническую практику и не позволяют врачам применять новые методы лечения этой патологии, основывающиеся на знании ее патофизиологии [14]. В связи с этим основные методы лечения угрозы прерывания беременности представляют собой наборы симптоматических методик, приносящих временный эффект, но не решающих проблему в целом. Лечение тем более сложно контролировать в связи с выраженной субъективностью оценки клинической картины как со стороны врача, так и со стороны беременных. Это отчетливо демонстрируется на примере применения спазмолитиков при лечении угрозы прерывания беременности. Препараты, доказанно неэффективные в данном случае [14], у некоторых специалистов неожиданно оказывают «магический» эффект на «тонус и возбудимость» матки.

Еще два недостаточно исследованных вопроса не позволяют шире взглянуть на проблему преждевременных родов. Первый – недостаточная информативность используемых методов диагностики, когда получаемая информация позволяет провести лишь поверхностную оценку патологической ситуации. Так, применяемый для оценки сократительной активности матки метод одноканальной наружной гистометрии, по мнению некоторых исследователей, имеет ориентировочную ценность из-за низкой специфичности [15]. Тем не менее, в настоящее время он часто используется как метод окончательной диагностики. Второй вопрос – это незавершенность исследований реакций миометрия *in vitro* при воздействии на него наиболее широко применяемых препаратов. То есть врачи не владеют полной информацией о прямом действии применяемой терапии на силовой миометрий, что и приводит к наличию диаметрально противоположных мнений по этим вопросам, в частности, о целесообразности применения тех или иных медикаментов для подавления сократительной активности матки [12–14].

Токолиз – это базовая методика при лечении любых видов угрозы прерывания беременности, однако уже вряд ли можно найти акушера, который говорил бы о токолитической терапии, как о панацее, о спасении от всех бед. Скорее, это программное действие, результат которого трудно прогнозируем в большинстве случаев возникновения реальной угрозы. Встречаются и случаи непрогнозируемой парадоксальной индукции процесса преждевременных родов, которые с точки зрения общепринятых взглядов на патофизиологию маточного сокращения объяснить невозможно [14, 16–18]. Также нередки случаи длительного проведения сохраняющей терапии при отсутствии угрозы прерывания – диагноз ставится на основе неоднозначно трактуемых жалоб пациенток и весьма сомнительных клинических проявлений патологии [9, 14, 15].

При установленном диагнозе преждевременных родов токолиз проводить не следует в тех случаях, когда пролонгирование беременности противопоказано. Например, при внутриматоч-

ной инфекции, антенатальной гибели плода, врожденных пороках, несовместимых с жизнью плода, отслойке плаценты, тяжелой экстрагенитальной патологии, преэклампсии, тяжелой плацентарной недостаточности и др. [4, 5, 19, 20]. После 34 недель токолитические средства назначать не рекомендуется, поскольку дети рождаются жизнеспособными, а риск осложнений токолитической терапии значительно превосходит пользу от ее применения [4].

Для подавления маточных сокращений предложено широкое разнообразие различных препаратов. Они различаются между собой по механизму действия, путям введения, степени риска развития нежелательных побочных явлений для беременных и плода, спектру вызываемых побочных реакций. В настоящее время в мировой практике наибольшее распространение получили β-адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты окситоциновых рецепторов, ингибиторы простагландинсинтетазы, донаторы оксида азота и сульфат магния [4, 19, 20].

Однако, несмотря на такое разнообразие медикаментов, применение токолитиков не оказывает статистически значимого влияния на перинатальную смертность и частоту развития осложнений у новорожденных [19]. Вместе с тем, использование таких препаратов, как атозибан, β-адреномиметики, индометацин по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства приводит к статистически значимому пролонгированию беременности [19]. В связи с этим те несколько дней, которые удается выиграть в результате проведения токолиза, необходимо использовать с максимальной пользой, а именно, для проведения терапии глюкокортикоидами, направленной на созревание легких плода, или «внутриутробной» транспортировке плода в специализированный стационар [4, 5, 19–21].

Несмотря на сообщения об эффективности токолитических средств, ни одно из них не изучено настолько хорошо, чтобы стать препаратом выбора, а от такого широко используемого в отечественной и зарубежной клинической практике препарата для лечения преждевременных родов, как сульфат магния, и вовсе рекомендуется отказаться [5, 19, 22]. Анализ литературных данных показывает, что применение сульфата магния в качестве токолитика не только неэффективно, но и обладает рядом негативных последствий. Согласно результатам исследования, проведенного в США, сульфат магния в больших дозах в качестве токолитического средства повышает риск перинатальной смертности [23]. В руководстве Королевской ассоциации акушеров и гинекологов (RCOG) проведена оценка 23 исследований по применению сульфата магния, включивших в себя 2036 женщин. В этих исследованиях было статистически доказано увеличение риска плодовой, младенческой и ранней детской смертности при его широком применении в качестве токолитика [22]. В связи с этим во многих руководствах сульфат магния не рекомендуют применять для предупреждения преждевременных родов [1, 6, 22]. Тем не менее, в настоящее время обсуждается вопрос о протективном действии магнезии на мозг плода. В ряде исследований показано, что назначение сульфата магния в случае ожидаемых преждевременных родов уменьшает частоту возникновения церебральных параличей и других неврологических расстройств у новорожденных [24–26]. На сегодняшний день имеются разные точки зрения на режим дозирования препарата, а также его влияние на отдаленные исходы у детей [5].

Характеризуя группу β-адреномиметиков, необходимо отметить, что они задерживают наступление преждевременных родов до 48 часов по сравнению с применением плацебо [19]. Однако данных, свидетельствующих о наличии у них преимуществ по сравнению с другими токолитиками, нет. К препаратам из группы β-адреномиметиков, применяемых для токолиза в России, относятся гексопреналин (Гинипрал), фенотерол (Партусистен) и сальбутамол. В США широко применяют тербуталин и ритодрин. Из всех препаратов данной группы только ритодрин одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в качестве токолитического средства [9]. Применение β_2-адреномиметиков ограничено их побочными явлениями и, прежде всего, влиянием на сердечно-сосудистую систему, углеводный и электролитный баланс. К таким побочным явлениям относятся тахикардия, одышка, боль в груди, гипергликемия и гиперкалиемия. Вследствие выраженных побочных явлений FDA рекомендовало отказаться от использования тербуталина в качестве токолитического средства [27].

Что касается блокаторов Ca^{++}-каналов, то препараты этой группы также широко применяются в мире для терапии преждевременных родов. В руководстве Королевской ассоциации акушеров и гинекологов нифедипин предлагается

использовать в качестве токолитического средства первой линии [19]. Интересные данные приводятся в обзоре американских ученых, охватывающем 26 исследований применения нифедипина и включившем 2179 женщин, из них в 23 исследованиях проводился острый токолиз. В подгруппе сравнения нифедипина с агонистами β_2-адренорецепторов (16 исследований, 1278 женщин) было показано, что применение блокатора кальциевых каналов достоверно снижало риск наступления родов в течение семи дней от начала терапии. С нифедипином также связано снижение риска наступления родов до 34 недель, а также побочных реакций со стороны матери и связанных с ними отказов от лечения. Что касается перинатальных исходов, то было показано, что при лечении нифедипином снижалась частота развития респираторного дистресс-синдрома плода, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, желтухи новорожденных, показаний для госпитализации новорожденных в палату интенсивной терапии и сокращение времени пребывания в реанимационном отделении. При сравнении эффективности нифедипина и сульфата магния отмечено достоверно меньшее число побочных реакций со стороны матери на фоне введения блокатора кальциевых каналов [28].

Новая для отечественного акушерства группа препаратов для предупреждения преждевременных родов – антагонисты окситоциновых рецепторов (атозибан). Эти препараты широко используются в ряде европейских стран: Великобритании, Германии, Голландии, на Украине и в других. В России препараты данной группы пока не зарегистрированы. Королевской ассоциацией акушеров и гинекологов атозибан рекомендован в качестве лекарственного средства первой линии для предупреждения преждевременных родов. Мета-анализ шести исследований, включивших 1695 женщин, которым назначался атозибан, показал, что препарат не снижал частоту развития преждевременных родов и не улучшал неонатальный прогноз. В двух плацебоконтролируемых исследованиях (613 женщин) установлено, что с применением атозибана ассоциируется более низкий вес новорожденных при рождении и большее число неблагоприятных побочных реакций по сравнению с группой рожениц, получавших плацебо [19].

В сравнительных испытаниях применения атозибана с β_2-адреномиметиками (с участием 575 женщин) было зафиксировано увеличение числа детей с весом менее 1500 г при рождении у матерей, получавших атозибан [19]. В другом плацебоконтролируемом исследовании с участием 531 пациентки, с атозибаном связывали увеличение смертности на первом году жизни ребенка. Возможно, объяснением такого роста смертности может служить тот факт, что атозибан назначался беременным женщинам со сроком гестации до 28 недель. Учитывая это обстоятельство, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США не одобрило его применение в качестве токолитика [20]. Тем не менее, препарат достаточно широко используется в европейских странах [29]. Эффективность применения данного препарата для острого токолиза отмечена в ряде руководств [19, 26, 30]. Токолитический эффект атозибана сопоставим с применением β-адреномиметиков, однако в отличие от последних прием атозибана связан со значительным снижение частоты побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [19].

Важное влияние на развитие и поддержание родовой деятельности оказывают простагландины [31–33], синтез которых происходит при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Исходя из этого было выдвинуто предположение о возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, для предупреждения преждевременных родов [32, 33]. Опыт их применения обобщен в обзоре J.F.King и соавт. (2010), охватывающем 13 исследований, в 10 из которых оценивалось влияние индометацина [34]. Согласно заключению авторов, нет достаточных свидетельств того, что ингибиторы ЦОГ, назначенные женщинам с угрожающими преждевременными родами, снижают риск рождения недоношенных детей. Ингибиторы ЦОГ подавляют маточные сокращения и таким образом могут отсрочить исход родов, что позволит провести терапию кортикостероидами, направленную на профилактику респираторного дистресс-синдрома плода. Ингибиторы ЦОГ могут иметь ряд негативных эффектов как на сердце (в т.ч. преждевременное закрытие артериального протока), легкие, почки плода, так и на организм матери. Вместе с тем подчеркивается, что назначение препаратов данной группы при невозможности проведения других альтернативных видов терапии может быть лучше, чем отсутствие лечения.

Еще один препарат, используемый для предупреждения преждевременных родов, – донатор

оксида азота нитроглицерин. Препарат достоверно уменьшает риск наступления родов до 37 недель, однако до конца неясна эффективность применения препарата до 32–34 недель беременности [19]. В исследовании, проведенном канадскими учеными [35], показана эффективность применения трансдермальной формы нитратов. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показано снижение неонатальной смертности при применении трансдермальной формы глицерол тринитрата, наилучший результат был продемонстрирован в группе беременных со сроком гестации до 28 недель. При сравнении с нифедипином (одно исследование, включавшее 50 женщин) не выявлено существенных различий в частоте родов, произошедших в течение 48 часов лечения, и побочных реакций со стороны матери [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие достаточно широкого выбора токолитических средств, перед врачом встает вполне очевидный вопрос: какой из препаратов выбрать для лечения угрозы прерывания беременности или преждевременных родов? К сожалению, на сегодняшний день идеального препарата для этой цели не существует. Такой препарат должен быть специфичным по действию для подавления маточных сокращений, доступным, недорогим, эффективным для предотвращения наступления преждевременных родов и улучшающим неонатальный исход, также он должен обладать минимумом побочных эффектов со стороны матери, плода и новорожденного. А кроме того, у него должны отсутствовать отсроченные побочные эффекты. До сих пор ни один из препаратов не доказал своего превосходства перед другими. При этом отсутствие достаточного количества фундаментальных данных о влиянии препаратов на силовой миометрий и гемодинамику матки пока придает токолизу эмоционально-эмпирический характер, как действию, не опирающемуся на четкий научный прогноз и имеющему в своей основе только многочисленные практические клинические наблюдения. Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные как на изучение механизмов прямого действия препаратов, обладающих токолитической активностью, на миометрий, маточную и маточно-плацентарную гемодинамику и на дальнейшую адаптацию на патогенетическом уровне всего их многообразия к конкретным клиническим случаям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tan T.C., Devendra K., Tan L.K., Tan H.K. Tokolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. Singapore Med J 2006; 47(5): 361–6.
2. Oestergaard M.Z., Inoue M., Yoshida S., et al. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: A systematic analysis of progress, projections, and priorities. PLoS Med 2011; 8(8): 100–8.
3. Wen S.W., Smith G., Yang Q., Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2004; 9(6): 429–35.
4. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006; 448.
5. Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16 декабря 2011 года № 15-4/10/2-12700 «Преждевременные роды»; 30.
6. Преждевременные роды. Клинический протокол. ФГУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития РФ. Институт здоровья семьи. 2010; 28.
7. Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи»; 10.
8. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371(9606): 75–84.
9. Протопопова Н.В., Шапошникова М.А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов. Сибирский медицинский журнал 2009; 3: 28–33.
10. Beck S., Wojdyla D., Say L., et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010; 88: 31–8.
11. Айламазян Э.К. Акушерство. Учебник для медицинских вузов. СПб.: Спецлит, 2007; 634.
12. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др. Акушерство. Учебник. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2002; 816.
13. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 1200.
14. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Родовая схватка человека. Клинико-биомеханические аспекты. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2010; 240.
15. Савицкий А.Г. Критическая оценка информативности многоканальной наружной гистерографии и микробаллонного метода исследования внутримиометрального давления. Журнал акушерства и женских болезней 2005; 4(3): 60–6.
16. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. О гиперплазии миометрия. Детская медицина Северо-Запада 2010; 1(1): 15–22.
17. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. «Дискоординация родовой деятельности» – долгоживущий паранаучный миф или объективная акушерская реальность? Детская медицина Северо-Запада 2010; 2(1): 6–16.

18. Михайлова О.И., Балушкина А.А., Тютюнник В.Л. Токолитические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов. Русский медицинский журнал 2009; 1: 11–5.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (ROCG). Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No.1b. London (UK): ROCG, 2011.
20. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. СПб.: Человек, 2009; 615.
21. Курзина Е.А., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Детская медицина Северо-Запада 2010; 1(1): 22–28.
22. Лепахин В.К., Астахова А.В., Переверзев А.П., Марушкина Н.В. Неблагоприятные побочные реакции, вызываемые токолитическими препаратами. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2009; 2: 29–38.
23. Scudiero R., Khoshnood B., Pryde P., et al. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. Obstet Gynecol 2000; 96(2): 178–82.
24. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev. 2009; Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI:10.1002/14651858. CD004661.
25. Costantine M.M., Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. Obstet Gynecol Clin North Am 2011; 38(2): 351–66.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth neuroprotection. Obstet Gynecol 2010; 115(3): 669–71.
27. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. February 17, 2011. Food and Drug Administraion: Silver spring, MD. Доступно на:http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm.
28. Conde-Aguedelo A., Romero R., Kusanovic J.P. Nifedipine in the management of preterm labor a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 134–6.
29. Lopez Bernal A. Mechanisms of labour – biochemical aspects. BJOG. 2003; 110(20): 39–45.
30. Clinical Practice Guidelines. Management of preterm labour. Singapore: Ministry of Health, 2001.
31. Egarter C.H., Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1992; 6(4): 755–69.
32. Olson D.M., Ammann C. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. Front Biosci 2007; 1(12): 1329–43.
33. Абрамченко В.В., Прошян А.П. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии (ингибиторы синтеза простагландинов). СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2005; 320.
34. King J.F., Flenady V., Cole S., Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2005; Issue 2: CD001992.
35. Smith G.N., Walker M.C., Ohlsson A., Windrim R. The Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trail Group. Randomised double-blind placebo-controled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 37–8.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ПЕЛЬВИМЕТРИЯ – АКТУАЛЬНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ МЕТОД XXI ВЕКА ДИАГНОСТИКИ «СТЕРТЫХ» ФОРМ УЗКОГО ТАЗА

Магнитно-резонансная (МР) томография является информативным, безвредным, неинвазивным методом визуализации, отвечающим основным требованиям лучевой диагностики в перинатологии. В обзоре показаны роль и место МР-пельвиметрии как актуального и безопасного современного метода в диагностике «стертых» форм узкого таза. Представлены методика проведения МР-пельвиметрии и показания к ее выполнению. Рассмотрены индексы, позволяющие установить риск тазово-головной диспропорции в ходе обследования беременных с различными формами узкого таза. МР-пельвиметрия позволяет определить возможность успешных и малотравматичных родов через естественные родовые пути и одномоментно дает информацию не только о плоде, но и о состоянии органов брюшной полости и таза матери.

Ключевые слова: магнитно-резонансная пельвиметрия, фетометрия, узкий таз, тазово-головная диспропорция.

Magnetic resonance tomography (MRT) is informative, safe and noninvasive visualization method. MRT meets main requirements of radiodiagnostics in perinatology. The review shows the role and the place of MR-pelvimetry as actual and safe modern method in diagnostics of latent forms of narrow pelvis. The article presents the method of MR-pelvimetry and its indications. There are indices for the revelation of pelvis-head disproportion in pregnant women with different forms of narrow pelvis. MR-pelvimetry allows the prognosis of successful natural delivery and gives the information of both fetus and the state of pelvic and abdominal organs of mother.

Key words: magnetic resonance pelvimetry, fetometry, narrow pelvis, pelvis-head disproportion.

Н.Ю.Шмедык[1], И.А.Вихтинская[1], Г.Е.Труфанов[1], В.В.Рязанов[1], В.А.Фокин[1], В.В.Ипатов[1], М.Ю. Скворцова[1], А.А.Шмидт[1], А.С.Иванов[1], С.Н.Козловский[1], Д.О.Иванов[2], В.Е. Васильев[2], В.О.Панов[3]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург;
[2] Институт перинатологии и педиатрии Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург;
[3] НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ипатов Виктор Владимирович, *к.м.н., врач-радиолог клиники рентгенорадиологии ВМА им. С.М. Кирова*
Адрес: *194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, лит. В,*
тел.: *(495) 292-33-47,*
e-mail: *mogidin@mail.ru*

Магнитно-резонансная томография (МРТ) прочно вошла в клиническую практику в начале 80-х годов прошлого столетия. С тех пор произошли значительный технический прогресс, а также усовершенствование метода и его методик, в том числе МР-пельвиметрии. МРТ является информативным, безвредным, неинвазивным методом визуализации, который отвечает основным требованиям, предъявляемым к методам лучевой диагностики в перинатологии.

Исторически пельвиметрия применялась для выявления беременных с высоким риском тазово-головной диспропорции при выраженных сужениях таза, которым было необходимо проведение кесарева сечения до наступления родовой деятельности. Вначале применялось только наружное измерение размеров большого таза (самые ранние сведения о пельвиметрии датируются 1775 г.), в дальнейшем дополнительные измерения проводились при влагалищном исследовании. На основании полученных данных судили о форме и размерах малого таза, от величины которого зависел исход родов для матери и плода. Но проблема оставалась открытой, так как показатели материнской и перинатальной смертности оставались высокими из-за большой ошибки измерений. H.Varnier и A.Pinord (1897) впервые применили рентгенологический метод (рентгенопельвиметрию) для определения размеров малого таза. Метод обладал более высокой точностью измерений. Со временем были разработаны различные модификации методики рентгенопельвиметрии с применением специальных линеек для таза беременной и математических расчетов, чтобы избежать погрешностей в измерении из-за имеющегося увеличения рентгеновского изображения в зависимости от расстояния между рентгеновской трубкой, объектом исследования и датчиками.

С конца XX века многие отечественные и зарубежные авторы пытались использовать УЗИ как безопасный и простой метод определения размеров малого таза. Ультразвуковая диагностика активно применялась в акушерской практике еще с 1966 г. [1, 2], однако не нашла широкого применения для пельвиметрии.

Методика МР-пельвиметрии впервые была применена в 1985 г. David Stark, а также S. McCarthy (1986), M.C.Powell (1993) и др. [3] вскоре после появления метода МРТ, позволяя хорошо визуализировать костные стенки малого таза, мягкие ткани и структуры плода. Помимо этого, некоторые авторы применяли УЗИ-фетометрию вместе с МР-пельвиметрией, так как использование только МР-пельвиметрии для определения точных размеров головки плода было ограничено из-за наличия выраженных артефактов от движения плода. С появлением в конце XX века высокопольных МР-томографов (1,5 Тл) и быстрых импульсных последовательностей (HASTE, FSE, TrueFISP, TurboFLASH, VIBE и др.) стал возможным сбор информации более высокой скорости (до 1 с на один срез) с посрезовой визуализацией, что позволило минимизировать артефакты и повысить четкость изображений, полученных в момент отсутствия движения плода. При этом сократилась и продолжительность отдельных программ – до 15–20 с. Современные технические возможности позволяют быстро, информативно и неинвазивно проводить исследования беременной и плода.

Первые отечественные публикации по методике выполнения МР-пельвиметрии были выпущены лишь в конце XX века [4–6]. С тех пор прошло более десяти лет, за это время появилась необходимость более детального и совершенного изучения проблемы диагностики узкого таза с применением МРТ, что, прежде всего, связано с отсутствием стандартов в оценке полученных данных.

Актуальность проблемы диагностики узкого таза

В последнее время возросло значение прогнозирования исхода родов как при узком, так и при анатомически нормальном тазе, что связано с повышением частоты рождения крупных плодов (более 4 кг), возникновения клинически узкого таза в родах и его грозных осложнений [6]. По различным данным, отмечается низкая частота выявления узкого таза на этапе женской консультации (менее 6%) и в роддомах, что связано с применением в его диагностике только наружного измерения, при этом величина ошибки может составлять от 1,5 до 5 см [7].

До настоящего времени не разработано единой классификации узкого таза, которая бы полностью отвечала требованиям современного акушерства, так как не определена верхняя граница его анатомического сужения. Отмечено преобладание «стертых» форм узкого таза, которые, тем более, невозможно определить с помощью наружного измерения большого таза, но которые могут значительно повышать процент интранатальной патологии.

Методика МР-пельвиметрии

Основными показаниями к использованию МР-пельвиметрии и МР-фетометрии являются подозрение на узкий таз – уменьшение его наружных размеров, рост менее 160 см, астенический тип телосложения, подозрение на анатомические изменения таза – экзостозы, травмы таза в анамнезе, перенесенные рахит и полиомиелит, врожденный вывих тазобедренных суставов и др., подозрение на риск возникновения диспропорции в родах: крупный плод > 4000 г, переношенная беременность > 40 недель (дистоция плечиков, крупный плод, клинически узкий таз в анамнезе), тазовое предлежание, наличие рубца на матке после кесарева сечения и сопутствующей патологии (риск возникновения несостоятельности рубца, патология плаценты и др.).

Дополнительно МР-пельвиметрию и фетометрию можно проводить беременным группы высокого риска перинатальной патологии, а именно осложненное течение и неблагоприятный исход предыдущих родов у повторнородящих – патология II периода родов, оперативное родоразрешение через естественные родовые пути, мертворождение, ранняя неонатальная смерть доношенных детей в результате родовой травмы, нарушение неврологического статуса у ребенка при последующем наблюдении; при наличии сопутствующих заболеваний органов малого таза и брюшной полости: патология печени, желчного пузыря, яичников, матки, влагалища, плаценты, костей и суставов таза и др.

Поскольку целью МР-пельвиметрии является не только измерение размеров полости малого таза, но и оценка соответствия им головки плода, рекомендовано проводить исследование в конце III триметра беременности. Основными актуальными фетометрическими показателями головки плода являются бипариетальный и лобно-затылочный размеры. Для этого получают изображения головного мозга плода в двух плоскостях (сагиттальной, аксиальной или корональной) с применением сверхбыстрых последовательностей градиентного эхо TrueFISP и TurboFLASH или спинового эхо HASTE, использование которых позволяло получать качественные изображения с минимумом артефактов от дыхания матери и движений плода [8]. Для определения максимального бипариетального размера измерения осуществляются на аксиальных или корональных МР-томограммах на уровне III желудочка от наружной до наружной кортикальной

пластинок теменных костей. Максимальный лобно-затылочный размер определяют по центральным сагиттальным МР-томограммам от наружной кортикальной пластинки лобной кости до наружной пластинки – затылочной (*рис. 1 а, б, в*).

В полноценном стандартном протоколе МР-пельвиметрии используются следующие импульсные последовательности: обзорные (поисковые) изображения в трех ортогональных плоскостях (Localizer), гидрография для определения количества амниотической и другой свободной жидкости, три серии быстрых импульсных последовательностей Т2-ВИ (Haste, Fase) в трех плоскостях с толщиной среза 5 мм для определения положения плода, предлежания его головки, локализации и толщины плаценты, по которым в дальнейшем выставляются срезы для пельвиметрии и получения изображений головного мозга плода. Для МР-пельвиметрии получают МР-изображения, взвешенные по Т2 в двух плоскостях: сагиттальной и косо-аксиальной; две серии МР-томограмм головного мозга плода в двух плоскостях (сагиттальной, аксиальной или корональной) относительно головки плода с использованием сверхбыстрых последовательностей (спинового эха HASTE или сверхбыстрых последовательностей градиентного эха TrueFISP и TurboFLASH) с толщиной среза 4 мм. Позиционирование каждого последующего скана осуществлялось по предыдущему относительно положения головки плода; Т1-взвешенные изображения (градиентное эхо VIBE с неполным заполнением матрицы k-пространства) применялись в дифференциальной диагностике возможных кровоизлияний, обызвествлений, жировых образований, для оценки структур головного мозга плода (степени миелинизации белого вещества) и плаценты.

Для получения МР-томограмм в сагиттальной плоскости срезы проводятся через срединную линию крестца и лонное сочленение. На полученных изображениях осуществляют измерение прямых размеров таза: прямого размера входа, широкой части полости, узкой части полости и выхода, дополнительно имеется возможность определить кривизну крестца и крестцово-копчиковый угол, а также наличие и выраженность дегенеративных изменений в крестцово-копчиковом сочленении (*рис. 2 а, б*).

1. *МР-томограмма малого таза в сагиттальной плоскости* (*рис. 3*), на которой проводят измерение прямых размеров: входа (3.1), широкой части полости (3.2), узкой части полости (3.3), выход полости таза (3.4):

1.1. прямой размер входа – это расстояние от мыса крестца до верхне-внутренней поверхности симфиза (самой выдающейся точки внутренней поверхности – примерно на 1 см ниже его верхнего контура);

1.2. прямой размер широкой части полости малого таза является расстоянием от сочленения позвонков S2 и S3 до середины внутренней поверхности симфиза;

1.3. прямой размер узкой части полости малого таза – это расстояние от вершины крестца до нижнего края симфиза;

1.4. прямой размер выхода таза – расстояние от вершины копчика до нижнего края симфиза.

Для получения МР-томограмм в косо-аксиальной плоскости срезы выставляют параллельно безымянным линиям таза по сагиттальным срезам (в плоскости входа таз должен выглядеть как костное «кольцо»), таким образом, чтобы верхней границей срезов была середина тела S1 позвонка и точка, расположенная на 1 см ниже верхнего края симфи-

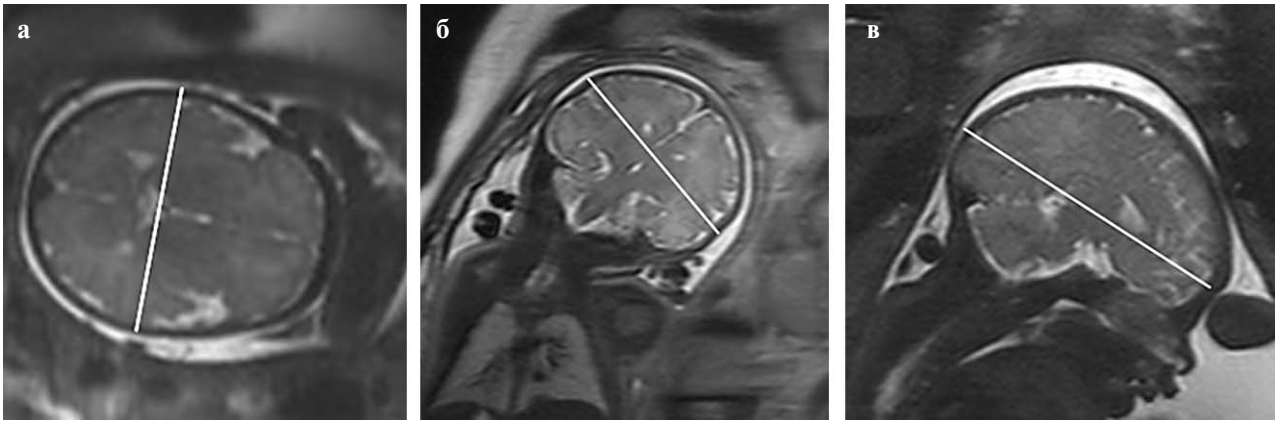

Рисунок 1. Измерение лобно-затылочного и бипариетального размеров головки плода в аксиальной (а), корональной (б) и сагиттальной (в) плоскостях

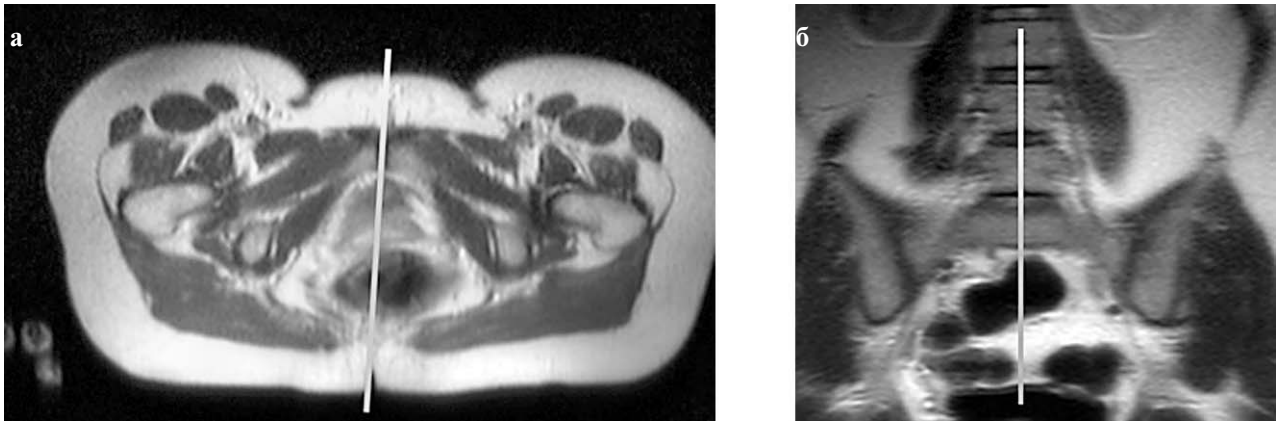

Рисунок 2. Аксиальная плоскость (Т2-ВИ) (а) и ориентация срезов для получения МР-томограмм в сагиттальной плоскости (б)

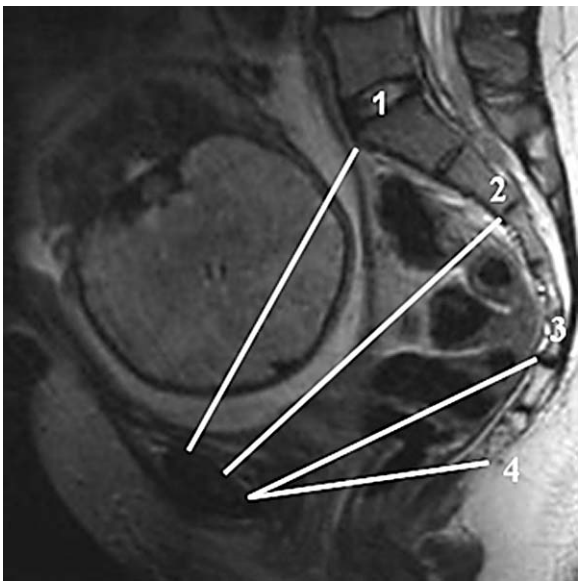

Рисунок 3. Центральная МР томограмма малого таза в сагиттальной плоскости (Т2-ВИ)

Примечание. Измерение прямых размеров полости таза: 1 – прямой размер входа; 2 – прямой размер широкой части полости; 3 – прямой размер узкой части; 4 – прямой размер выхода.

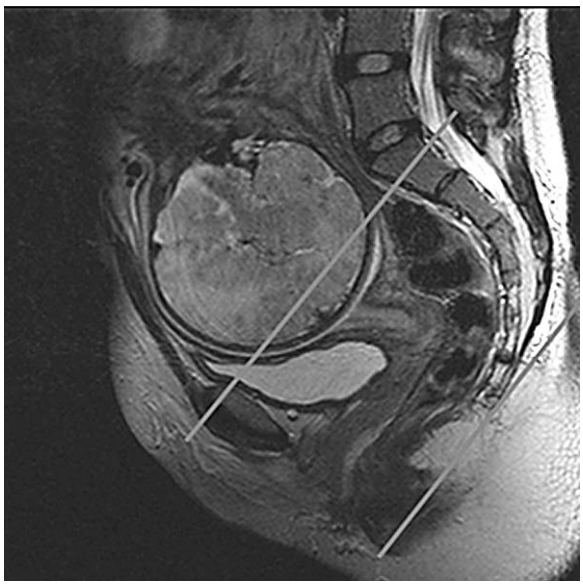

Рисунок 4. Сагиттальная плоскость (Т2-ВИ). Ориентация срезов для получения МР-томограмм в аксиальной плоскости

за. Общее количество срезов должно охватывать всю полость малого таза от мыса крестца до копчика (*рис. 4*).

В косо-аксиальной плоскости измеряют поперечные размеры малого таза: наибольший входа, широкой части полости, межостный и битуберозный. Все костные ориентиры измеряют по методике, принятой при рентгенопельвиметрии по R.Ball и R.Golden (1941).

2. МР-томограмма малого таза беременной в аксиальной плоскости (*рис. 5*), на которых определяют поперечные размеры малого таза: наибольший входа (а), широкой части полости (б), межостный (в) и битуберозный (г):

2.1. наибольший поперечный размер входа – это расстояние между наиболее удаленными точками по безымянной линии тазовых костей;

2.2. поперечный размер широкой части полости – диаметр полости таза, лежащий на линии, проходящей через внутренний контур дна вертлужных впадин и центры головок бедренных костей;

2.3. межостный размер, или поперечный размер узкой части полости таза – расстояние

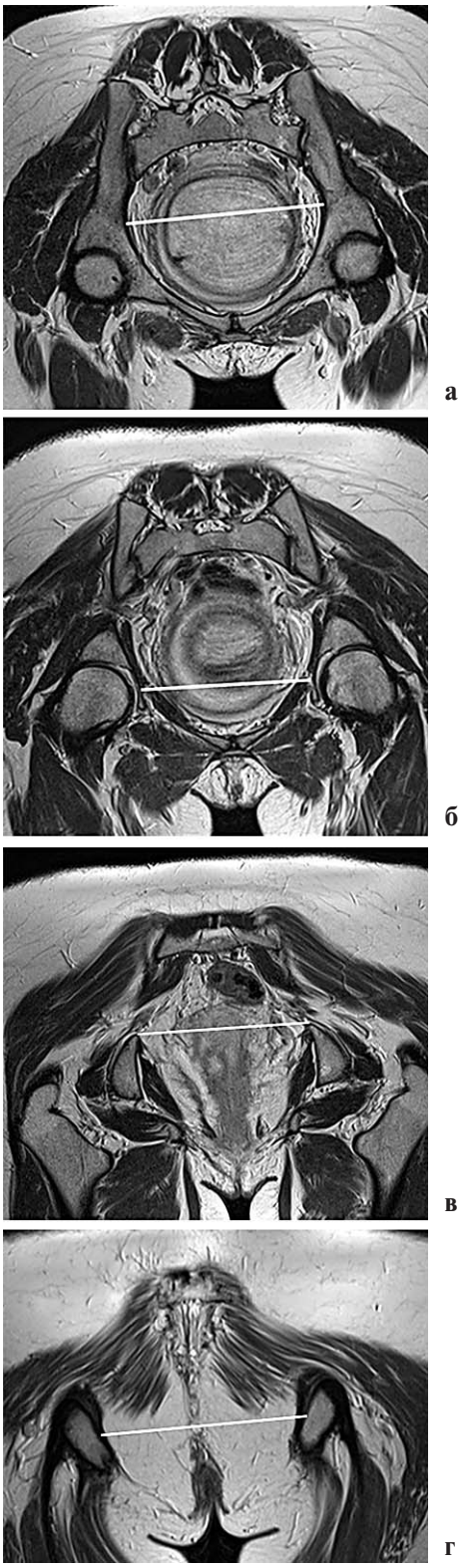

Рисунок 5. Косо-аксиальная плоскость (Т2-ВИ)

Примечание. а – плоскость входа, наибольший поперечный размер входа малого таза; б – плоскость широкой части полости, поперечный размер широкой части полости малого таза; в – межостный размер, плоскость узкой части полости (поперечный размер узкой части полости малого таза); г – плоскость выхода из таза, битуберозный размер (поперечный размер выхода малого таза).

между вершинами нижних остей подвздошной кости;

2.4. битуберозный размер, или поперечный размер выхода малого таза – расстояние между шероховатостями седалищных бугров.

Также на аксиальных срезах имеется возможность определения позади лонных углов в каждой плоскости, которые могут меняться при различных формах таза, деформациях костей таза (посттравматических, рахитических и др.) и влиять на течение родового процесса.

«Стертыми» формами узкого таза считают такие его формы, при которых имеется сужение одного – трех из любых определяемых размеров до 20 мм. «Стертые» формы таза оценивают по двум степеням: I степень – сужение до 10 мм по любому из размеров, II – более 10 мм [6]. Уменьшение хотя бы одного из определяемых размеров более чем на 20 мм считают истинно узким тазом. В нашей стране анатомически узким принято считать таз, в котором имеется уменьшение хотя бы одного из размеров более чем на 2 см по сравнению с нормой. В исследованиях иностранных авторов отмечают несколько иные данные о верхних границах узкого таза (*табл. 1*) [9, 10].

В отечественной классификации узкого таза оценивается только величина истинной конъюгаты, на основании которой выделяют четыре степени сужения. Но оценка степени узкого таза только лишь по одному из размеров совершенно нерацио-

Таблица 1

Нижняя граница нормы размеров полости малого таза

Размеры таза	Значения, см
Прямой размер входа таза	**10,0** (11,0)
Прямой размер широкой части полости малого таза	**12,0** (12,5)
Прямой размер узкой части полости малого таза	**11,0** (11,0)
Прямой размер выхода таза	**9,5** (9,5)
Наибольший поперечный размер входа	**12,0** (12,5)
Поперечный размер широкой части полости	**12,5** (12,5)
Межостный размер, или поперечный размер узкой части полости таза	**10,0** (10,5) (< 8,0 см – узкий)
Битуберозный размер, или поперечный размер выхода малого таза	**10,0** (11,0) (< 8,0 см – узкий)

Примечание. Жирным шрифтом указаны минимально допустимые значения размеров полости таза по «Williams Obstetrics» (2001) [10], в скобках – согласно «Национальному руководству» по акушерству и гинекологии (2009) [11].

нальна, поскольку при плоской форме крестца истинная конъюгата в норме, хотя имеется выраженное сужение в полости; при поперечносуженном тазе и других вариантах сужения в полости и плоскости выхода из таза величина истинной конъюгаты также не изменена. Предложено множество других отечественных и зарубежных классификаций, совершенно не отвечающих требованиям современного акушерства.

Т.К.Пучко и соавт. (2005) достаточно глубоко рассмотрена проблема усовершенствования классификации узкого таза и современных методов его выявления [6]. В связи с тем, что грубо деформированные тазы и сужения таза III–IV степеней сужения в последнее время почти не встречаются, а преобладают его «стертые» формы, целесообразнее выделять только I и II степени сужения таза.

Для упрощения сложных систем классификаций узкого таза были выделены четыре основные группы анатомически узких тазов, наиболее часто встречающиеся в настоящее время [12]:

1) поперечносуженный (с уменьшением поперечных размеров);

2) плоский (с уменьшением прямых размеров);

3) общеравномерносуженный (с уменьшением прямых и поперечных размеров);

4) прочие (кососмещенный, кососуженный и др.).

Оценка возможного риска тазово-плодовой диспропорции до наступления родов и сейчас остается актуальной проблемой, так как не имеется единых критериев и методов в оценке данного риска. Тазово-плодовая диспропорция является достаточно частым осложнением в родах и угрожает жизни матери и ребенка. Зарубежными и отечественными исследователями разработано большое количество «индексов» и «прогностических шкал» для прогнозирования риска возможной диспропорции между тазом матери и головкой плода. Ранее для расчета индексов в прогнозировании исхода родов использовали рентгенопельвиметрию, позже – в комплексе с УЗИ-фетометрией. Некоторые авторы считают, что применение МР-пельвиметрии с расчетом индексов также оценивает риск возникновения дистоции плечиков в родах [13, 14].

В 1960 г. U. Borell и K. Fernström разработали индекс, в котором высчитывалась сумма межостного, битуберозного и прямого размера выхода, в норме составляющая не менее 29,5 см [15]. Сумма межостного и битуберозного размеров менее 18,5 см говорит об узком тазе, при котором показано кесарево сечение. Индекс оценивает преимущественно плоскость выхода таза.

L.Engstrom и соавт. (1980), H.Y.Chen (1982), K.J.Lechman и соавт. (1992) обращали внимание на важность измерения межостного размера таза [16]. В их исследованиях при величине данного размера менее 9,5 см в 29,5% имело место кесарево сечение. Когда значения были больше – лишь в 9,8%. Но в данном случае исследователи измеряют только один размер таза, который не дает полного представления о его емкости.

Большинство индексов, разработанных иностранными авторами, оценивают лишь отдельные размеры малого таза, выявляя уже выраженные степени несоответствия, и не дают полного представления о соразмерности таза и размеров плода. Доказано, что применение в расчет только результатов пельвиметрии без учета размеров головки плода низкоинформативно [12, 14, 17].

Ниже приведены некоторые индексы, учитывающие различные фетометрические показатели плода. Friedman и Taylor (1969) оценивали риск тазово-головной диспропорции, сравнивая объемы полости малого таза и головки плода. Риск диспропорции был высоким, если объем головки превышал минимальный объем входа или полости таза более чем на 50 см^3, либо если объем головки был более чем на 200 см^3 больше объема, измеренного на уровне межостного размера [6].

G.R.Thurnau и M.A. Morgan (1986) с целью прогнозирования исхода родов предлагали использовать плодово-тазовый индекс (fetal-pelvic index). Размеры таза определяли с помощью рентгенопельвиметрии, при этом оценивали разницу между окружностями «таз и головка», «таз и живот плода», полученными при УЗИ-фетометрии. Положительная величина указывала на наличие диспропорции между тазом и головкой плода, отрицательная – на ее отсутствие [17].

В 1991 г. M.M. Abitbol и соавт. описали метод оценки риска тазово-головной диспропорции (cephalopelvic disproportion index) у женщин с рубцом на матке, желающих повторно родить самостоятельно. Также использовали рентгенологический метод и УЗИ. Сравнивали бипариетальный размер головки плода с минимальным размером таза. В норме любой из минимальных размеров таза должен быть больше бипариетального размера хотя бы на 9–12 мм. То есть значения индекса в норме должны быть отрицательными [18].

S.Spörri и H.C. Thoeny (1997) использовали МР-пельвиметрию и УЗИ-фетометрию. Наличие несоответствия между тазом матери и головкой плода имелось, когда объем головки превышал емкость таза [14].

Наибольший интерес представляют индексы, позволяющие выявить «стертые» формы узкого таза и оценить размеры таза в совокупности с размерами плода. Индексы Thurnau, Abitbol, Borell и Fernström показали статистически значимые ($p < 0,05$) результаты в исследованиях зарубежных авторов, а также достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности [14, 15, 17, 19].

Вышеописанные современные методы диагностики узкого таза нуждаются в дальнейшей оценке на больших группах беременных. На прогноз родов и риск возникновения клинически узкого таза влияет множество различных факторов: положение и особенности вставления головки плода, возможности ее конформации, характер родовой деятельности и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы показывает, что применение МРТ как радиационно-безопасного и высокоинформативного метода визуализации в конце III триместра беременности позволяет точно измерить все размеры полости малого таза, выявить его «стертые» формы и степень сужения и в то же время определить основные фетометрические показатели плода. МР-пельвиметрия дает оценку возможности или сомнения успешных и малотравматичных родов через естественные родовые пути при «идеально» протекающей родовой деятельности, адекватных возможностях конформации головки и правильном ее вставлении. Использование расчета сразу нескольких индексов, оценивающих размеры таза во всех основных плоскостях и основных антропометрических показателей плода, позволит повысить достоверность данных в оценке риска тазово-плодовой диспропорции и снизить процент перинатальной патологии. Большим преимуществом МР-пельвиметрии у беременных является возможность одномоментно получить информацию не только о плоде, но и о состоянии органов брюшной полости и таза матери (мягкие ткани, тело и шейка матки, состояние вен и др.), оценить расположение, строение и состояние плаценты, пуповины, количество и однородность амниотической жидкости, локализацию, протяженность и толщину рубца после операции кесарева сечения по стандартным методикам (получение Т1-ВИ или Т2-ВИ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kratochwil A., Zeibekis N. Ultrasound pelvimetry. Acta Obstet Gunec Scand 1972; 51(4): 357–62.
2. Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. Доступно на: http: //www.ob-ultrasound.net.
3. Stark D.D., Shirley M., McCarthy R.A. Pelvimetry by magnetic resonance imaging. American Roentgen Ray Society. AJR 1985; 144: 947–50.
4. Терновой С.К., Волобуев А.И., Куринов С.Б. и др. Магнитно-резонансная пельвиометрия. Медицинская визуализация 2001; 4: 6–12.
5. Кулаков В.И., Хабахпашев А.Г. Цифровая рентгенопельвиметрия. Вестник акушера-гинеколога 1997; 1: 10–2.
6. Пучко Т.К., Чернуха Е.А., Волобуев А.И. Анатомически и клинически узкий таз. М.: Триада – Х, 2005: 256.
7. Архангельский Б.А. Новый метод прогноза родов (метод рентгеностереопельвиометрии). М.: ГИЗ, 1926: 95.
8. Коростышевская А.М. МРТ плода – развивающийся метод для развивающегося человека. Лекция. Часть I. Медицинская визуализация 2009; 5: 91–8.
9. Chen H.Y., Huang S.C. Evaluation of midpelvic contraction. Int Surg 1982; 67(4): 516–20.
10. Cunningham F.G., et al. Williams Obstetrics, 21th Ed. New York, 2001: 1668.
11. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. СПб., 2009: 618–65.
12. Калганова Р. И. Узкий таз в современном акушерстве. М., 1965: 179.
13. Zaretsky M.V., Alexander J.M., Donald D. Magnetic resonance imaging pelvimetry and the prediction of labor dystocia. Obstet Gynecol 2005; 106: 919.
14. Spörri S., Thoeny H.C. MR Imaging pelvimetry: A useful adjunct in the treatment of women at risk for dystocia? American Roentgen Ray Society 2002; 179 (1): 137–44.
15. Borell U., Fernstrom K. Radiologic pelvimetry. Acta Radiologica 1960; 191; 3–97.
16. Engstrom L., Fagerguist M., Herbst I. Mid-pelvis contraction. Acta Obstet Gynecol Scand 1980; 93: 51.
17. Thurnau G.R., Morgan M.A. Efficacy of the fetal-pelvic index as a predictor of fetal-pelvic disproportion in women with abnormal labor patterns that require labor augmentations. G. Obstet. Gynecol 1988; 159 (5): 1168–72.
18. Abitbol M.M., Bowen-Ericksen M., Castillo I., Pushchin A. Prediction of difficult vaginal birth and of cesarean section for cephalopelvic disproportion in early labor. J Matem Fetal Med 1999; 8(2): 51–6.
19. Surapanthapisit P., Thitadilok W. Risk factors of caesarean section due to cephalopelvic disproportion. J Med Assoc Thai 2006; 89(4): 105–11.

ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ СНА У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ

Сложная организация процесса сна у человека делает это состояние подверженным нарушениям в критические жизненные периоды, одним из которых для женщины является климактерий. Колебания уровней половых гормонов и вазомоторные симптомы являются основными факторами, вызывающими у женщин в этом состоянии расстройства сна в форме инсомнии. Инсомния вторичного характера может быть следствием также и психических нарушений, особенно депрессии, и формирования зависимости от приема снотворных препаратов. Необходимо учитывать возможность развития первичных форм инсомнии, каждая из которых требует особого диагностического и лечебного подхода. Другой важной проблемой сна в период климактерия может стать синдром обструктивного апноэ сна. Учащение этого состояния связывают с прекращением защитного действия прогестерона и изменением типа отложения жировых масс. Методом выбора в лечении обструктивного апноэ сна является СиПАП-терапия.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, апноэ во сне.

Complicated organization of sleep process in human results in vulnerability of sleep in critical periods of life. The one of these periods is women's menopause. Fluctuations of hormones and vasomotor symptoms are the factors inducing sleep disorders (insomnia) in women. Secondary insomnia can occur as a result of psychical disorders, especially depressions. Insomnia causes the hypnotic drugs dependence. The possibility of initial insomnia should be considered; each and every case of initial insomnia needs to be specially diagnosed and treated. Another one sleep problem in menopause women is the syndrome of obstructive apnea. The increase of its prevalence in menopause women is related to the stopping of progesterone defensive activity and changes of fat localization. The method of choice in treatment a obstructive apnea is CPAP therapy.

Key words: sleep disorders, insomnia, apnea.

М.Г.Полуэктов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Полуэктов Михаил Гурьевич,
к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Адрес: *107014 Москва, Стромынка, 7,*
тел. *(499) 268-24-16,*
e-mail: *polouekt@mail.ru*

Состояние сна является сложно организуемой физиологической функцией, требующей одновременной работы синхронизирующих и активирующих мозговых систем при участии хронобиологических механизмов и факторов внешней среды. Неудивительно, что в критические периоды жизни женщины – пубертате, беременности, климактерии – нарушения процесса сна встречаются особенно часто.

В современной классификации расстройств сна выделяют шесть категорий, или клинических видов нарушений: инсомнии, расстройства дыхания во сне, гиперсомнии, расстройства околосуточного ритма сон-бодрствование, парасомнии и расстройства движения во сне [1].

Наиболее часто встречающейся в популяции формой расстройств сна является инсомния (бессонница). Инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, которые развиваются, несмотря на достаточное количество времени и условий для сна, и проявляются различными нарушениями дневной деятельности. Последствия плохого ночного сна при инсомнии могут выражаться в виде усталости, нарушения внимания, сосредоточения или запоминания информации, социальной дисфункции, расстройства настроения, раздражительности, дневной сонливости, снижения мотивации и инициативности, склонности к ошибкам за рулем и на работе, мышечного напряжения, головной боли, нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта, обеспокоенности состоянием своего сна.

Термин «бессонница» для обозначения этой категории расстройств сна в настоящее время не используется, так как носит «бытовой» характер и неправильно отражает сущность расстройства (более правильно было бы назвать его «малосонницей», так как добиться у человека полного отсутствия сна в течение трех и более суток невозможно) [2].

Опубликованные значения распространенности инсомнии могут варьировать в значительных пределах, так как сильно зависят от способа опроса.

При использовании в качестве критерия инсомнии положительного ответа на вопрос «Считаете ли Вы, что Ваш сон нарушен?» или подобных ему 30% респондентов отвечают утвердительно. При добавлении информации о наличии еще и нарушений дневной деятельности синдром инсомнии определяется в 10% случаев. При использовании наиболее строгого критерия классификации психических расстройств DSM-IV распространенность этого состояния оценивается в 6% [3].

Определены биологические и социальные риски развития инсомнии. Она встречается в 1,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин. У пожилых людей после 75 лет частота выявления инсомнии удваивается по сравнению с лицами среднего возраста. Эта форма нарушения сна чаще имеет место у лиц с низким социо-экономическим статусом и уровнем образования, неработающих или работающих по сменному графику. При наличии коморбидных расстройств, психических заболеваний или хронических болевых синдромов сон нарушается в 50–75% случаев. Обсуждается наличие генетической предрасположенности к развитию инсомнии: популяционные исследования показали, что семейные факторы ответственны за 37,2% случаев возникновения расстройств сна, связанных со стрессом, после исключения влияния факторов возраста, пола, рабочего расписания и психических нарушений [4].

Инсомния в климактерии

Инсомния является клиническим синдромом, а не заболеванием. Выделяют девять форм инсомнии (*табл. 1*), шесть из них относятся к первичным формам, а три других – ко вторичным, то есть развиваются в связи с каким-либо заболеванием. В 90% случаев после обращения к специалисту ставится диагноз вторичной формы расстройства сна.

Таблица 1

Клинические формы инсомнии

Формы инсомнии
Адаптационная
Психофизиологическая
Парадоксальная
Идиопатическая
При психических расстройствах
Вследствие нарушения гигиены сна
Детская поведенческая
При приеме лекарственных препаратов и иных субстанций
При соматической и неврологической патологии

Однако для того, чтобы подтвердить это, требуется доказательство причинно-следственной связи инсомнии с текущим заболеванием. Это возможно при развитии нарушений сна одновременно с возникновением/утяжелением основного заболевания или при совпадении колебаний выраженности расстройства сна в соответствии с изменением течения болезни.

Наиболее часто встречающаяся форма инсомнии у женщин в климактерии относится к категории инсомнии при соматической и неврологической патологии, то есть является вторичной формой расстройства сна. Симптомы инсомнии в данном случае входят в структуру проявлений климактерического синдрома. Распространенность нарушений сна в этот возрастной период у женщин составляет от 38 до 54%. Чаще всего предъявляются жалобы на трудности засыпания, частые ночные пробуждения и дневную сонливость [5].

Основными факторами, нарушающими сон, считают вазомоторные симптомы (приливы, ночные поты – у 12–39% женщин в климактерии) и непосредственное влияние изменения уровня половых гормонов на сон. Сопровождающая ощущение прилива вегетативная симптоматика вызывает пробуждение. В одном из исследований было показано, что из 47 зарегистрированных приливов 45 сопровождались пробуждением [6]. Тем не менее существует и другая точка зрения на роль приливов в генезе нарушений сна у женщин: в ряде исследований количество пробуждений и качество ночного сна у женщин в «симптомных» и «асимптомных» группах было практически одинаковым, несмотря на то, что большинство пробуждений было связано с эпизодами приливов, которые наутро не вспоминались. Исходя из этого предполагают, что нарушения сна развиваются не вследствие беспокоящего и ощущаемого воздействия приливов, а являются частью общего нарушения регуляции вегетативного баланса и организации сна у женщин в данный период жизни. Непосредственное влияние изменения гормонального баланса на сон женщины подтверждается результатами исследования P.J.Murphy и S.S.Campbell (2007), которые показали, что у женщин в менопаузе более низкое качество сна ассоциировано со снижением уровня эстрадиола и повышением лютеинизирующего гормона [7].

Эстрогенная и заместительная гормональная терапия оказались эффективными в отношении уменьшения числа приливов и улучшения субъективных и объективных показателей сна женщин. Однако при малой частоте вазомоторных симптомов ее влияние на объективные показатели сна

практически не прослеживалось. Одним из возможных путей положительного действия эстрогенов на сон является уменьшение симпатической гиперреактивности на стрессовые воздействия. Это было показано в исследовании K.Moe и соавт. (2001), в котором оценивалось влияние на показатели сна частых ночных заборов крови у женщин, получавших и не получавших терапию эстрогенами [8].

Психотропные препараты для лечения вторичной инсомнии

Несмотря на положительное влияние эстрогенной и заместительной гормональной терапии на характеристики сна у женщин в климактерии, в настоящее время эти методы не рекомендованы для лечения инсомнии, так как могут иметь серьезные побочные эффекты, перекрывающие достигнутые положительные результаты. Для лечения этой формы инсомнии применяют другие лекарственные и нелекарственные методики. При усугублении нарушений сна возможно назначение снотворных препаратов короткими курсами. Снотворный эффект большинства этих средств основан на усилении деятельности тормозящих ГАМКергических систем головного мозга. Этого удается достичь за счет стимуляции бензодиазепиновых рецепторов ГАМКА рецепторного комплекса. Гипнотическое действие достигается при связывании препарата с α_1 субъединицей данного комплекса, другие эффекты обеспечиваются за счет связывания с α_2, α_3 и α_5 субъединицами. Бензодиазепиновые препараты (диазепам, феназепам, клоназепам, нитразепам) имеют высокую аффинность ко всем субъединицам ГАМКА рецепторного комплекса. В связи с этим они обладают большой широтой терапевтического воздействия и наряду со снотворным оказывают анксиолитическое, миорелаксирующее и противоэпилептическое воздействие. Все вышеназванное обуславливает возможность развития нежелательных побочных эффектов, таких как когнитивная токсичность (влияние на скорость реакции и память) и поведенческая токсичность (влияние на походку и устойчивость). Кроме того, длительное применение бензодиазепиновых снотворных препаратов сопровождается увеличением риска развития привыкания и зависимости.

К селективным снотворным относят так называемые небензодиазепиновые Z-препараты (зопиклон, золпидем, залеплон). Они имеют химическую структуру, отличную от структуры бензодиазепиновых производных (циклопирролон, имидазопиридин и пиразолопиперидин соответственно). Эти субстанции связываются почти исключительно с α_1 субъединицей, поэтому при достаточно сильном снотворном эффекте лишены широты действия, а значит, и побочных эффектов, свойственных бензодиазепинам. По данным американского Агентства по исследованиям и качеству в области здравоохранения (US Agency for Healthcare Research and Quality), косвенное сравнение показывает, что побочные эффекты бензодиазепинов при лечении инсомнии могут возникать примерно в два раза чаще, чем небензодиазепинов [9].

Примером эффективного современного селективного снотворного препарата является золпидем. Это действующее вещество представлено торговой маркой Санвал (Сандоз-Новартис). Санвал рекомендован к применению при нарушениях сна в форме затрудненного засыпания, ранних и ночных пробуждениях. Препарат принимается в дозе 10 мг (для пациентов старше 65 лет и пациентов с печеночной недостаточностью начальная доза составляет 5 мг) непосредственно перед сном. Санвал не имеет противопоказаний, кроме гиперчувствительности к действующему веществу (золпидему). С осторожностью его следует назначать при хронической обструктивной болезни легких в стадии обострения, дыхательной недостаточности, миастении, печеночной или почечной недостаточности, алкоголизме, злоупотреблении лекарственными средствами или лекарственной зависимости в анамнезе, депрессии. Препарат не назначается детям в возрасте до 15 лет. Рекомендованная продолжительность курса лечения составляет четыре недели.

В шести плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что при применении Санвала у больных инсомнией улучшаются как субъективное ощущение ночного сна, так и объективные показатели полисомнограммы. На фоне приема препарата в дозе 5–10 мг отмечалось уменьшение субъективного времени засыпания, времени бодрствования в период сна, числа пробуждений и увеличение общей продолжительности сна [10]. Следует отметить, что короткое время полувыведения (0,7–3,5 часа) и быстрое начало действия (через несколько минут после приема) позволяют рекомендовать Санвал не только для ускорения засыпания при вечернем укладывании, но и при трудностях засыпания после ночного пробуждения. Применение Санвала сопровождается низким риском развития привыкания и зависимости.

В качестве снотворных применяют препараты, воздействующие на другие мозговые системы – агонисты центральных H_1-гистаминовых рецепторов и антидепрессанты. Блокада центральных гистаминовых рецепторов приводит к тому, что подав-

ляется одна из основных мозговых активирующих систем – гистаминергическая. Реципрокно возрастает влияние тормозящей ГАМК-ергической системы, что сопровождается возникновением сонливости. Эти препараты (доксиламин) также не рекомендованы к длительному применению, так как имеют неприятные побочные эффекты, связанные с холиноблокирующим действием (негативное влияние на ткань простаты, внутриглазное давление, сердечную проводимость и моторику кишечника).

Нарушения сна в структуре климактерического синдрома часто приобретают хронический характер, при этом использование снотворных препаратов для улучшения сна в течение длительного времени не оправдано, так как сопровождается увеличением риска развития привыкания и зависимости. В этих случаях возможно применение антидепрессантов, не вызывающих таких эффектов. Антидепрессанты воздействуют на различные мозговые системы – норадренергическую, серотонинергическую, холинергическую. Для лечения нарушений сна применяют в небольших дозах те из них, которые обладают выраженным седативным действием. Это тразодон, миансерин, миртазапин и амитриптилин.

Другие формы вторичной инсомнии

Формой вторичной инсомнии также является инсомния при психических расстройствах. Коморбидность психических расстройств и инсомнии достигает 77%. Чаще всего симптомами инсомнии сопровождаются расстройства депрессивного и тревожного ряда. Нарушения сна могут быть как основной (а иногда и единственной) жалобой, маскирующей депрессию, так и одним из многих ее симптомов. Это особенно ярко проявляется на примере так называемой скрытой (маскированной) депрессии, поскольку при этой форме патологии расстройства сна могут быть ведущими. «Разорванный сон» или раннее утреннее пробуждение, наряду со снижением влечений и уменьшением способности к эмоциональному резонансу, могут служить указанием на наличие депрессии и при отсутствии тоскливого настроения.

В период постменопаузы депрессивные расстройства у женщин встречаются чаще, чем в пре– и перименопаузе. Этот переход является независимым фактором риска депрессии для женщин, увеличивая вероятность ее развития в 1,8 раза, наряду с такими «классическими» факторами, как отсутствие возможности работать, финансовые проблемы, смерть партнера, смерть ребенка, наличие депрессивных эпизодов в анамнезе [11]. Подтверждено наличие связи случаев депрессии с изменением уровня женских гормонов в постменопаузе: увеличением уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, увеличением вариабельности выброса эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов [12].

B.Parry и соавт. (2008) сравнили женщин с наличием депрессии и без депрессивных проявлений, находящихся в одном и том же пери- или постменопаузальном состоянии. Было выявлено, что у женщин с депрессией эффективность сна и представленность более глубокого сна (дельта сна) ниже. При этом у них было обнаружено нарушение суточного ритма выделения мелатонина в сторону запаздывания фазы секреции [13].

Другие формы психических нарушений невротического или психотического уровня также тесно ассоциированы с нарушениями сна. Симптомы инсомнии при генерализованном тревожном расстройстве встречаются в 56–75% случаев и входят в диагностические критерии этого состояния. Больной обычно рассказывает, что он долгое время не может уснуть из-за «навязчивых мыслей, кружащихся в голове», такое «пережевывание проблем» продолжается и во время частых ночных пробуждений. При паническом расстройстве 2/3 больных предъявляют жалобы на нарушения сна. Пациенты с шизофренией, находящиеся на лечении антипсихотиками, продолжают предъявлять жалобы на нарушения сна в 16–30% случаев.

Лечение расстройств сна, возникающих в структуре психических заболеваний, требует в первую очередь компенсации основного заболевания. При этом используются специфические лекарственные средства: антидепрессанты, анксиолитики и антипсихотики. Для улучшения сна назначают препараты с дополнительным седативным и снотворным действием: трициклические (амитриптилин), тетрациклические (миртазапин, миансерин) антидепрессанты и антидепрессанты из других групп (тразодон, агомелатин), транквилизаторы (алпразолам, клоназепам, диазепам, феназепам), нейролептики (алимемазин, тиоридазин, хлорпротиксен, азалептин).

Типичные снотворные препараты также включают в схему лечения нарушений сна, сопровождающих психические расстройства. Это оправдано в том случае, когда лечебное действие основного лекарственного препарата (обычно серотонинергического антидепрессанта) отсрочено – оно развивается в течение 2–3 недель. Для того чтобы пациент ощутил эффект лечения в ближайшие дни, до-

полнительно назначаются снотворные, чаще это селективные Z-препараты (зопиклон, золпидем, залеплон).

Применение заместительной гормонотерапии у женщин с симптомами депрессии и тревоги в постменопаузе позволяет уменьшить уровень этих проявлений. Показано, что в большой степени эффект гормонотерапии связан с уменьшением выраженности вазомоторных симптомов [14].

Большое число обращений к специалистам по поводу нарушений сна приходится на третью форму вторичной инсомнии – инсомнию при зависимости от приема снотворных препаратов или иных субстанций. Этому способствует широкое применение в качестве снотворных бензодиазепиновых препаратов с широким спектром терапевтического действия и длительным периодом полувыведения (феназепам, диазепам, нитразепам). Также можно наблюдать случаи развития тяжелой зависимости от приема препаратов, содержащих производные барбитуровой кислоты (валокордин, корвалол, реладорм) в качестве снотворных.

Попытки самостоятельной отмены этих лекарственных средств приводят к развитию абстинентного синдрома с выраженной психомоторной и вегетативной симптоматикой (возбуждение, тремор, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, мышечные боли). Большинство больных такой формой инсомнии являются пожилыми людьми и не способны самостоятельно перенести это состояние. Инсомния при алкоголизме также относится к указанной группе расстройств сна.

Для женщин в климактерии проблема развития привыкания и зависимости от приема седативных и снотворных препаратов возникает либо в случае самостоятельного бесконтрольного приема сильных снотворных для купирования нарушений сна, связанных с симптомами климакса, либо при неправильном назначении снотворных препаратов врачом на длительное время (более 3–4 недель).

Лечение инсомнии при наличии зависимости от приема снотворных препаратов включает несколько этапов, требующих назначения лекарственных средств, поддерживающих визитов к врачу и рациональной психотерапии. Пациента уведомляют о наличии у него лекарственной зависимости, предупреждают о возможных негативных эффектах при попытке отмены снотворного препарата. Затем производится замена снотворного на более современный селективный препарат (Z-препарат) или на антидепрессант с седативным эффектом (тразодон). В дальнейшем доза препарата постепенно уменьшается при активном использовании нелекарственных стратегий (рациональная психотерапия, поведенческая терапия, гигиена сна).

При отсутствии расстройств соматической, нервной и психической сферы наиболее вероятной причиной расстройства сна является первичная инсомния.

Первичные инсомнии

Наиболее часто встречающейся формой первичной инсомнии является адаптационная (или острая) инсомния. Это расстройство возникает в результате действия идентифицируемого фактора – физического воздействия (шум), изменения внешнего окружения (переезд на новое место, госпитализация), межличностного конфликта. При снижении интенсивности воздействия наблюдается уменьшение выраженности расстройств сна.

Лечение адаптационной инсомнии допускает кратковременное применение современных снотворных препаратов на время действия стрессового фактора. Для коррекции психовегетативных нарушений в бодрствовании применяют рецептурные (транквилизаторы) и безрецептурные (сборы успокоительных трав) лекарственные средства.

Психофизиологическая инсомния определяется как расстройство сна, обусловленное соматизированным напряжением и формированием препятствующих засыпанию ассоциаций. При этой форме инсомнии главным патогенным фактором является формирование «боязни сна», точнее, «боязни не заснуть» в определенных ситуациях, чаще в привычном месте для сна. Соматизированное напряжение нарастает в вечерние часы, когда пациент пытается заставить себя скорее заснуть, что приводит к усугублению нарушения сна и усилению беспокойства на следующий вечер. Формируется патологическая ассоциация места засыпания с возникновением соматизированного напряжения: пациент чувствует сонливость, но как только ложится в постель, запускается порочный круг самовозбуждения.

Частой ошибкой в лечении психофизиологической инсомнии является назначение снотворных препаратов. Эффект их наблюдается лишь в период применения, после отмены нарушения сна возобновляются, так как патологическая ассоциация, провоцирующая нарастание соматизированного напряжения в вечернее время, не разрушается.

В лечении психофизиологической инсомнии доказана эффективность мер поведенческой терапии. Этот вид лечебного воздействия подразумевает модификацию режима сна или его условий для достижения лучшего качества сна. Существует нес-

колько методик поведенческой терапии. Релаксационные методы включают рекомендации по переключению в вечернее время на приятные формы деятельности, снижение общего уровня умственной и физической активности, обучение мышечному расслаблению в постели. Метод контроля стимуляции подразумевает снижение уровня внешних воздействий, укладывание в постель только в случае появления сонливости, при ночных пробуждениях требуется вставать и не ложиться в постель до появления желания спать. Методика ограничения сна включает уменьшение времени пребывания в постели до действительного времени сна (например, 4–5 часов) с последующим постепенным добавлением по 10–15 мин по мере того, как пациент будет ощущать улучшение качества сна. Методы поведенческой терапии дополняются когнитивными техниками, подразумевающими объяснение пациенту основ физиологии сна и правил гигиены сна, обучение борьбе с «навязчивыми мыслями» для того, чтобы изменить завышенные ожидания от собственного сна и научить ментальной релаксации.

Лекарственные препараты при лечении психофизиологической инсомнии применяются в качестве вспомогательных средств, чтобы снизить уровень соматизированного напряжения и тревоги. Обычно это рецептурные и безрецептурные седативные средства (типичные и атипичные транквилизаторы, препараты лекарственных трав).

При парадоксальной инсомнии главной жалобой пациента является полное или почти полное отсутствие ночного сна в течение длительного времени. Драматические жалобы больного диссонируют с относительной сохранностью дневных функций, дневная сонливость и стремление компенсировать нехватку ночного сна дневным обычно отсутствуют. Объективное исследование сна позволяет выявить значительное несоответствие заявляемой продолжительности сна реальному положению.

Для коррекции этой формы инсомнии проведение полисомнографического исследования является обязательным. Чаще всего объективно регистрируемое время сна превышает предполагаемое на 50% и более. Пациенту демонстрируют картину его сна и объясняют причины, по которым он испытывает такие неудобства. Наиболее частой причиной формирования неправильного представления о собственном сне является наличие частых пробуждений с длительными периодами последующего бодрствования. Наутро пациент помнит о том, как он не спал, смотрел на часы, вставал с постели, а достаточно продолжительные эпизоды сна между этими событиями он амнезирует. Разъяснение причин неправильного восприятия собственного сна в рамках когнитивной терапии позволяет снизить уровень тревоги и повысить общий уровень удовлетворенности сном.

Идиопатическая инсомния представляет собой очень редкую форму, этот диагноз ставится при невозможности установить причину нарушений сна, начавшихся в раннем детстве без очевидной причины и присутствующих в течение жизни пациента без существенных периодов улучшения.

Поскольку длительное употребление снотворных препаратов в этом случае неминуемо приведет к развитию лекарственной зависимости, для улучшения сна при идиопатической инсомнии используют методы поведенческой терапии, нормализации гигиены сна, безрецептурных препаратов лекарственных трав и небольшие дозы антидепрессантов с седативным эффектом.

Инсомния вследствие нарушения гигиены сна развивается при наличии поведения, которое приводит к повышению нервной активации в периоды, предшествующие укладыванию в постель. Гигиена сна представляет собой достаточно широкое понятие, регламентирующее организацию среды обитания и поведения человека с целью достижения максимального качества сна. Основными рекомендациями в рамках поддержания правильной гигиены сна являются следующие: обеспечение комфортного окружения сна (минимизация уровня освещенности, внешнего шума, комфортное значение температуры воздуха, проветривание помещения, комфортные принадлежности для сна, отсутствие беспокоящего влияния со стороны партнера); понижение уровня физической и умственной активности в период, предшествующий сну (прекращение напряженной и эмоционально вовлекающей умственной деятельности перед сном – просмотра кинофильмов, игр на компьютере, приготовления уроков, переключение на расслабляющие, эмоционально нейтральные виды деятельности, снижение уровня физической активности); исключение приема стимулирующих и мешающих засыпанию веществ и пищевых продуктов (курение, алкоголь, кофеинсодержащие продукты, обильная и труднопереваривaемая пища); установление регулярного распорядка подъема и отхода ко сну (режим сна). Не рекомендуется проводить в постели время вне сна, спать днем.

Соблюдение этих рекомендаций приводит к улучшению сна не только при соответствующей форме инсомнии, но и является необходимым лечебным воздействием при любых нарушениях сна. В недавно опубликованном исследовании A.Kaku и

соавт. (2012) было показано, что обучение правилам гигиены сна работающих по сменному графику людей с инсомнией привело к улучшению у них субъективно оцениваемого качества сна в 1,4 раза (12,2% против 8,7%) по сравнению с контрольной группой [15].

Последней формой первичной инсомнии является детская поведенческая инсомния, этот диагноз, по понятным причинам, не обсуждается среди причин нарушений сна у женщин в климактерии.

Расстройства дыхания во сне

Другой разновидностью расстройств сна, характеризующейся высокой распространенностью и существенным влиянием на здоровье женщин в климактерии, являются расстройства дыхания во сне. Наиболее значимым из этих нарушений является синдром обструктивного апноэ сна (пиквикский синдром, СОАС), который традиционно принято считать «мужской болезнью». Действительно, популяционные исследования распространенности СОАС в молодом и среднем возрасте показали значительное преобладание больных мужского пола над женщинами (в соотношении от 2 : 1 до 8 : 1, по данным различных исследователей). Однако в климактерии это соотношение выравнивается, и в дальнейшем количество мужчин и женщин с этим синдромом остается сопоставимым [16].

СОАС взрослых характеризуется возникновением во время сна множественных эпизодов обструкции на уровне верхних дыхательных путей, часто сопровождающихся эпизодами снижения уровня насыщения крови кислородом (десатурацией). Среди клинических проявлений синдрома преобладают храп и замечаемые окружающими остановки дыхания во сне. Другими проявлениями этого состояния являются жалобы пациента на ночные пробуждения с ощущением нехватки воздуха, утренние головные боли, ощущение «невыспанности» по утрам, дневную сонливость. Согласно критериям Международной классификации расстройств сна, диагноз «СОАС» подтверждается, если во время полисомнографического исследования выявляются пять и более эпизодов апноэ или гипопноэ за час сна, при этом большая их часть носит обструктивный характер [1].

Причиной развития СОАС является сужение просвета верхних дыхательных путей или снижение упругости их стенок, вызываемое различными факторами, что приводит к эпизодам обструкции во время вдоха. Наиболее часто, в 2/3 случаев, СОАС взрослых ассоциирован с ожирением. При этом жировая ткань откладывается в латеральных парафарингеальных клетчаточных пространствах, инфильтрирует подслизистую основу стенок глотки, изменяя поперечное сечение просвета верхних дыхательных путей и делая их менее устойчивыми. Другие факторы, способствующие развитию обструктивных апноэ сна, – это патология на уровне носо- или ротоглотки (искривление носовой перегородки, увеличение язычка и мягкого неба, глоточных миндалин), а также вызванное эндокринопатиями сужение дыхательных путей при акромегалии и гипотиреозе. Множественные обструктивные апноэ сна могут развиваться на фоне приема алкоголя, барбитуратов, бензодиазепиновых снотворных препаратов, поэтому лицам с подозрением на наличие СОАС следует с осторожностью назначать седативные и снотворные средства.

Преобладание мужчин среди больных этим синдромом в среднем возрасте связывают с особенностями мужского типа ожирения (преимущественно абдоминальное), депрессирующим влиянием тестостерона, тогда как у женщин этого возраста проявляется протективное действие на дыхание женских половых гормонов (прогестерона). После менопаузы частота выявления этого синдрома у женщин сравнивается с таковым у мужчин. Так, в исследовании E.Bixler и соавт. (2001) распространенность СОАС легкой степени у женщин в пременопаузе составила 3,2%, а в постменопаузе – 9,7; тяжелой степени – 0,6 и 2,7% соответственно [17]. У мужчин среднего возраста распространенность этого состояния составляет 9–24% в зависимости от критериев подсчета [18].

В исследовании (собственные данные), проводившемся на базе Городской клинической больницы № 33 им. проф. А.А.Остроумова (в настоящее время Городская клиническая больница № 14 им. В.Г.Короленко) и Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова, оценивалась частота выявления СОАС при различных формах неврологической патологии. Были обследованы 343 пациента (162 мужчины, средний возраст – 49,7 ± 17,1 лет). В возрасте старше 50 лет у больных мозговыми инсультами СОАС был выявлен у 31 (52,5%) женщины и 24 (46%) мужчин, у больных сахарным диабетом – у 9 (64,3%) женщин и 5 (55,5%) мужчин, при других формах неврологической патологии – у 51 (53,7%) женщины и 38 (44,2%) мужчин. В целом частота выявления апноэ сна у мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет была сопоставимой.

Негативные эффекты СОАС взрослых связывают, прежде всего, с влиянием повторяющихся эпизодов гипоксемии во время сна и депривацией (лишением) глубоких стадий сна. Гипоксемические

эпизоды сопровождаются увеличением симпатического выброса, в дальнейшем – постоянной симпатикотонией. Это приводит сначала к эпизодическому, затем к только ночному, после этого и к круглосуточному увеличению системного артериального давления. Как результат, около 50–90% больных СОАС имеют артериальную гипертензию. Наличие расстройств дыхания во сне обструктивного характера способствует формированию легочного сердца (у 10% больных), развитию сердечных аритмий (ночная циклическая брадитахиаритмия) и полицитемии. Показано, что у больных СОАС риск развития сосудистых мозговых и коронарных нарушений возрастает в 2–3 раза по сравнению с людьми, не имеющими патологии дыхания во сне. Ночная гипоксемия и лишение глубоких стадий сна приводят к развитию множественных гормональных нарушений: снижается секреция соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста 1, снижается чувствительность тканей к инсулину, увеличивается секреция кортизола.

В лечении СОАС взрослых применяются этиотропный и патогенетический подходы. Насколько это возможно, рекомендуется устранить корректируемые факторы риска: прекратить курение, меньше спать на спине, не употреблять алкоголь и снотворные препараты. Получены превосходные результаты в отношении уменьшения числа обструктивных апноэ сна на фоне снижения избыточной массы тела диетическими или иными методами. По данным мета-анализа R.Strobel и R.Rosen (1996), при снижении веса на 9–18% удавалось добиться уменьшения числа апноэ-гипопноэ на 30–75% [19]. Удачное лечение неврологической патологии (насколько возможно) также может сопровождаться улучшением показателей дыхания во сне, как было, например, продемонстрировано при наблюдении больных мозговыми инсультами в работе O.Parra и соавт. (2000) [20].

Хирургическое лечение СОАС взрослых направлено на расширение просвета верхних дыхательных путей за счет удаления мягкотканных образований (небных миндалин, язычка, части мягкого неба, миндалины коря языка). Наиболее часто применяется операция увулопалатофарингопластики. Вероятность успеха хирургических методов лечения снижается при увеличении числа апноэ во сне, при тяжелой форме синдрома она составляет менее 50% [16].

Методом выбора в лечении СОАС любой этиологии в настоящее время является вентиляция постоянным положительным давлением воздуха через носовую маску во время сна (СиПАП-терапия, транслитерация англоязычной аббревиатуры CPAP – Continuous Positive Airway Pressure). Суть лечебного действия этого метода заключается в том, что под определенным давлением в дыхательные пути пациента подается воздух, выполняющий роль своеобразной «пневматической шины», поддерживающей верхние дыхательные пути в открытом состоянии в течение всего сна. Перед сном на лицо пациента одевается маска (чаще всего носовая, но есть и носо-ротовые варианты), воздух в которую поступает через гибкий шланг от портативного медицинского компрессора (аппарата СиПАП-терапии). При правильном подборе давления воздуха эффективность этого метода лечения высока – прекращаются храп, остановки дыхания, исчезает дневная сонливость. Лечебное давление подбирается в условиях лаборатории сна. Критерием правильного подбора является уменьшение до нормальных значений числа эпизодов нарушений дыхания во сне во всех стадиях сна и в любом положении тела. В дальнейшем пациент использует прибор СиПАП-терапии в домашних условиях не менее пяти ночей в неделю [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения сна у женщин в климактерии имеют разнообразный характер. Лечение каждой из форм нарушений сна требует специфического лекарственного или нелекарственного подхода, не ограничиваясь назначением только снотворных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Корабельникова Е.А. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005.
3. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. J Clin Sleep Med 2007; 3(5 Suppl): 7–10.
4. Lichstein K.L., Daniel T.J., McCrae C.S., Ruiter M.E. Insomnia: epidemiology and risk factors. In: Principles and practice of sleep medicine [edited by] M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.
5. Lee K.A., Moe K.E. Menopause. In: Principles and practice of sleep medicine [edited by] M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.
6. Erlik Y., Tataryn I.V., Meldrum D.R., Lomax P., et al. Association of waking episodes with menopausal hot flushes. JAMA 1981; 245(17): 1741–4.

7. Murphy P.J., Campbell S.S. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. Sleep 2007; 30(12): 1788–94.
8. Moe K.E., Larsen L.H., Vitiello M.V., Prinz P.N. Estrogen replacement therapy moderates the sleep disruption associated with nocturnal blood sampling. Sleep 2001; 24(8): 886–94.
9. Buscemi N., Vandermeer B., Friesen C., et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 125. Agency for Healthcare Research and Quality (June 2005).
10. Carson S., McDonagh M.S., Thakurta S., Yen P.-Y. Drug class review. Newer drugs for insomnia. Final report update 2. Oct. 2008. Portland: Oregon health & science university, 2008.
11. Maartens L.W., Knottnerus J.A., Pop V.J. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. Maturitas 2002; 42(3): 195–200.
12. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(4): 375–82.
13. Parry B.L., Meliska C.J., Sorenson D.L., et al. Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(1): 54–60.
14. Hlatky M.A., Boothroyd D., Vittinghoff E., et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002; 287(5): 591–7.
15. Kaku A., Nishinoue N., Takano T., et al. Randomized controlled trial on the effects of a combined sleep hygiene education and behavioral approach program on sleep quality in workers with insomnia. Ind Health 2012; 50(1): 52–9.
16. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002.
17. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M., et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(3): 608–13.
18. Young T., Palta M., Dempsey J., et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230–5.
19. Strobel R.J., Rosen R.C. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical revew. Sleep 1996; 19(2): 104–15.
20. Parra O., Arboix A., Bechich S., et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Crit Care Med 2000; 161: 375–80.

ОСТЕОПОРОЗ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Остеопороз в России, как и во всем мире, представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения. Именно вследствие высокого риска переломов остеопороз занимает по медицинской и социально-экономической значимости четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Известно, что 40–50% женщин и 20% мужчин в возрасте 50 лет и старше имеют переломы костей в результате остеопороза. Ежегодно возникает 700 тыс. новых переломов позвонков и 300 тыс. переломов бедра. Менее чем половина госпитализированных больных по поводу перелома бедренной кости возвращаются к своей прежней активной жизни. В России диагноз остеопороза часто устанавливается у пациентов уже после случившегося перелома, т.е. когда риск повторных переломов в течение года увеличивается в пять раз. В лекции особое внимание уделено выявлению факторов риска развития остеопороза и переломов, ранней диагностике остеопороза и вопросам его профилактики.

Ключевые слова: остеопороз, диагностика, профилактика.

Osteoporosis in Russia (as in the whole world) is the one of big healthcare problems. High risk of fractures makes osteoporosis the fourth in the list of highly medically, socially and economically significant diseases after cardiovascular pathology, oncological diseases and diabetes. 40-50% of women and 20% of men after 50 years old experience bone fractures induced by osteoporosis. Osteoporosis is the cause of 700 thousands of vertebral fractures and 300 thousands of femoral fractures occur per year. Less then a half of patients hospitalized with femoral fractures can come back to their regular activities. In Russia the diagnosis of osteoporosis is frequently revealed after the fracture. The risk of repeated fractures increases five times higher during one year. The lecture gives special attention to the risk factors of osteoporosis and fractures, early diagnostics of osteoporosis and its prophylaxis.

Key words: osteoporosis, diagnostics, prophylaxis.

В.Н.Ларина[1], Б.Я.Барт[1], М.Г.Головко[1], Т.Н.Распопова[2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

[2] Диагностический клинический центр № 1, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ларина Вера Николаевна, *д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Адрес: *117997 Москва, ул. Островитянова, 1,*
тел.: *(495) 330-70-30,*
e-mail: *larinav@mail.ru*

Остеопороз – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и ухудшением ее качества (микроархитектоники), приводящее к увеличению хрупкости кости и возникновению переломов. В основе заболевания лежит потеря костной массы, плотности кости, которая происходит постепенно, скрыто и часто диагностируется после переломов, что и дало основание называть остеопороз «безмолвной эпидемией». Распространенность остеопороза, особенно у лиц в возрасте 50 лет и старше, можно считать высокой: в Российской Федерации он выявляется у каждой третьей женщины и у каждого четвертого мужчины, у более чем 40% мужчин и женщин имеется остеопения. По данным Американской ассоциации, остеопороз встречается более чем у 28 млн американцев. Особенно подвержены развитию остеопороза женщины в постменопаузальном периоде, у 30% которых отмечается остеопороз и примерно у 54% – остеопения.

Медико-социальное значение данного заболевания определяется не только его высокой распространенностью, но и серьезными последствиями переломов позвонков и костей периферического скелета. Более 34 млн жителей нашей страны имеют высокий риск остеопоротических переломов. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше регистрируется, по крайней мере, один клинически выраженный перелом. Ежегодная частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди женщин этой возрастной группы составляет в среднем 290 на 100 тыс. населения. Поскольку остеопороз часто встречается у лиц с хроническими соматическими заболеваниями (ИБС, острый инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертония, сахарный диабет) и его частота повышается с возрастом, это позволяет рассматривать его наряду с сердечно-сосудистыми, бронхо-легочными, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом как приоритетное состояние у лиц старших возрастных групп.

Этиология и патогенез

Дефект при остеопорозе заключается в истончении балок губчатого вещества кости и компактного вещества, нарушении связи между пересекающимися балками, повышении хрупкости кости. Уменьшение массы кости влечет за собой снижение механической прочности и развитие переломов, возникающих при незначительной травме или даже статической нагрузке.

Соотношение между резорбцией и формированием новой кости регулируется и контролируется четырьмя группами факторов:

- кальцийрегулирующими гормонами (паратиреоидный гормон, кальцитонин и активный метаболит витамина D – кальцитриол);
- другими системными гормонами (глюкокортикостероиды, инсулин, тиреоидные и половые кортикоиды, соматотропный гормон);
- паракринными факторами (инсулиноподобные факторы роста, факторы роста тромбоцитарного происхождения, фактор роста фибробластов и др.);
- местными факторами, продуцируемыми самими костными клетками (простагландины, остеокластактивирующий фактор, интерлейкины и др.).

Среди этих факторов самыми главными и основными кальцийрегулирующими гормонами являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, активные метаболиты витамина D и эстрогены.

При действии ПТГ, активность которого нарастает с возрастом, увеличивается число остеокластов с повышением их метаболической активности и усиленным экстрагированием кальция из кости и изменяется функция остеобластов. У женщин отмечается большая склонность к развитию остеопороза, так как недостаток эстрогенов в период менопаузы способствует снижению секреции кальцитонина, повышению чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона, снижению их прямого действия на подавление остеокластов.

Вероятность развития остеопороза у взрослого человека обусловлена низкой пиковой костной массой, скоростью потери кости в течение жизни и нарушением процессов ее ремоделирования. Низкая пиковая костная масса зависит от многих причин, включая генетические, гормональные, особенности питания, физическую активность и др.

Недостаточный уровень знаний об остопорозе у населения приводит к тому, что пациенты редко обращаются в лечебные учреждения с целью раннего выявления, лечения и профилактики остеопороза. Сама по себе низкая минеральная плотность кости (МПК) не ассоциирует с клиническими проявлениями, а уменьшение костной массы до времени развития переломов может протекать бессимптомно. Поэтому первостепенную важность приобретает выявление факторов риска возникновения остеопороза и факторов риска переломов (*табл. 1*).

Риск возникновения переломов увеличивают падения, особенно частые. Способствуют этому и другие факторы: головокружения, ухудшение слуха, загроможденность проходов в квартире, плохое освещение, прием медикаментозных средств, вызывающих нарушение равновесия. Поэтому целесообразно отдельно выделять факторы риска падений:

- немощность (А);
- низкая физическая активность (А);
- нарушения зрения (В);
- снижение клиренса креатинина (В);
- нарушения сна (В).

Классификация

В настоящее время используется классификация, утвержденная Президиумом Российской ассоциации по остеопорозу (1997), согласно ко-

Таблица 1

Факторы риска остеопороза

Уровень доказательности А
– Возраст старше 65 лет
– Женский пол
– Индекс массы тела < 20 кг/м^2 и/или масса < 57 кг
– Семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (мать, сестры) в возрасте 50 лет и старше
– Прием системных глюкокортикостероидов более трех месяцев
– Низкая МПК
– Гипогонадизм у мужчин и женщин
– Предшествующие переломы
– Курение
– Злоупотребление алкоголем
– Недостаточное потребление кальция
– Дефицит витамина D
– Склонность к падениям
Уровень доказательности В
– Низкая физическая активность
– Белая (европеоидная) раса
– Длительная иммобилизация пациента (более двух месяцев)
– Период времени до пяти лет с момента предыдущего перелома
– Снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации

торой выделяют первичный и вторичный остеопороз.

Первичный остеопороз (I и II типы) в большинстве случаев (85–90%) развивается у женщин в период постменопаузы и у лиц пожилого и старческого возраста, как у мужчин, так и у женщин. Остеопороз I типа (постменопаузальный) наблюдается у женщин в возрасте 50–70 лет и связан с ускоренной потерей костной массы после прекращения менструального цикла, и причина его развития – дефицит эстрогенов. Остеопороз II типа (сенильный) развивается у мужчин и женщин в возрасте 70 лет и старше. Основными причинами его развития являются снижение потребления кальция, нарушение его всасывания в кишечнике и дефицит витамина D, что может приводить к вторичному гиперпаратиреозу и вследствие этого ускорению костного ремоделирования.

Вторичный остеопороз обычно является осложнением различных заболеваний, состояний или проводимой лекарственной терапии.

Клиническая картина

В течение длительного времени остеопороз, несмотря на имеющееся уменьшение костной массы, протекает бессимптомно. Так продолжается до тех пор, пока у больного не возникают переломы костей какого-либо отдела скелета, чаще всего лучевой кости, шейки бедра и позвонков. Для остеопоротических переломов характерно возникновение их при небольшой травме или статической нагрузке, что сопровождается болевым синдромом разной степени выраженности. Наиболее часто острый болевой синдром наблюдается при свежих переломах предплечья, шейки бедра и других периферических отделов костного скелета.

В то же время у значительного числа больных с остеопорозом позвоночника заболевание на протяжении неопределенно длительного периода времени протекает атипично, проявляясь в основном неспецифической симптоматикой. Эти больные жалуются на ломоту и тяжесть в спине, чаще всего в нижнегрудном отделе позвоночника и пояснично-крестцовой области. Незначительно выраженный болевой синдром в спине часто не вызывает особой настороженности ни у самих больных, ни у наблюдающих их врачей (терапевтов, хирургов, неврологов), поскольку выставляется, как правило, диагноз «остеохондроз позвоночника». При возникновении перелома (или переломов) тел позвонков возможны два варианта проявления болевого синдрома в спине. У одних боль возникает внезапно, бывает достаточно выраженной, усиливается при минимальном движении больного, может иррадиировать по типу корешковой в грудную клетку, брюшную полость или бедро, резко ограничивать движение больного. Весьма характерным является возникновение ее при подъеме тяжести, незначительном падении, чихании, кашле и некоторых других провоцирующих факторах. Боль сохраняется обычно от одной до трех-четырех недель, затем постепенно уменьшается (часто при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов), вплоть до полного исчезновения (через два-три месяца после появления). Как правило, такой характер болевого синдрома наблюдается при свежевозникшем переломе одного или нескольких тел позвонков.

У части больных с остеопорозом болевой синдром в спине возникает постепенно, бывает постоянным, слабым или умеренно выраженным, носит опоясывающий характер, усиливается при кашле, чихании, движении, перемене положения тела, особенно при переходе из горизонтального положения в вертикальное и наоборот. В этих случаях болевой синдром в спине обусловлен возникшей компрессией позвонка или так называемой ползучей деформацией. Последняя представляет собой постепенное оседание хрупких тел позвонков под воздействием тяжести собственного тела при выполнении повседневных нагрузок. Обычно первыми подвергаются переломам и деформации X–XII грудные и I–II поясничные позвонки. В дальнейшем процесс прогрессирует и, если костная ткань позвонков не укрепляется, переломы могут продолжаться и распространяться на вышележащие отделы позвоночника. Болевой синдром при компрессионном переломе позвонка обычно продолжается одну–три недели, затем постепенно уменьшается вплоть до исчезновения в течение двух-трех месяцев. При отсутствии переломов причиной боли могут быть микропереломы трабекулярной зоны тел позвонков, а также раздражение надкостницы деформирующейся порозной массой.

Переломы тел позвонков проявляются не только болью в спине, но и деформацией и нарушениями функции позвоночника, снижением роста больного и изменением у него осанки. При объективном исследовании больного с множественными переломами тел позвонков отмечается снижение роста, которое выявляется путем сравнения с ростом в молодом и зрелом возрасте. С переломом каждого позвонка рост уменьшается на 1–3 см и при наличии множественных переломов больной может потерять до 8–10 см. Вслед-

ствие деформаций позвонков формируется выраженный кифоз грудной клетки («вдовий горб»), который компенсируется поясничным лордозом. При наличии выраженного остеопороза с компрессионными переломами, значительным кифозом и снижением роста расстояние между нижними ребрами и тазовыми костями существенно уменьшается, в связи с чем ребра соприкасаются с тазовыми костями, порой сопровождаясь болями в боковой области.

Диагностика заболевания

Диагностика остеопороза основана на данных оценки клинических проявлений, анамнестических сведений, а также результатов инструментального и лабораторного обследования.

Для диагностики остеопороза наибольшее практическое применение нашли методы определения МПК и биохимических маркеров резорбции кости.

Инструментальные методы используются для определения МПК, являющейся эквивалентом количества последней. Наиболее широко используют рентгеновскую (гамма) и ультразвуковую денситометрии. Рентгеновские денситометры подразделяются на одно- (Single Photon Absorptionmetry – SPA, с рентгеновским источником излучения – Single X-ray Absorptionmetry – SXA) и двухэнергетические (Dual Photon Absorptionmetry – DPA, с рентгеновским источником излучения – Dual Energy X-ray Absorptionmetry – DEXA). В настоящее время DPA вытесняются DEXA, поскольку они обладают лучшей воспроизводимостью и возможностью определения МПК центрального скелета (позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей) и ее снижения с точностью до 2–6%.

В клинической практике у каждого пациента МПК сравнивается с нормативной базой данных. Из-за различных методов измерения в зависимости от аппаратуры наиболее приемлемым для оценки МПК является использование Т-критерия, который представляет собой количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным возрастным снижением костной массы. Получаемые при исследовании результаты должны интерпретироваться следующим образом. Нормальными показателями МПК считаются величины Т-критерия до –1 стандартного отклонения от пиковой костной массы. Показатели Т-критерия от –1 до –2,5 стандартного отклонения рассматриваются как наличие остеопении, тогда как величина этого показателя, равная –2,5 стандартного отклонения и ниже, свидетельствует о наличии остеопороза. Уровни Т-критерия, достигающие –2,5 стандартного отклонения и ниже, при наличии у больного в анамнезе одного и более переломов, являются показателями наличия тяжелого остеопороза.

Лабораторные методы. Биохимическими маркерами костеобразования являются остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1CP, P1NP), общая щелочная фосфатаза и ее костный изофермент (bALP). Среди маркеров костной резорбции «золотым стандартом» считается определение в моче уровней пиридинолина и оксипролина по отношению к креатинину, N- и C-телопептидов молекул коллагена I типа, связанного поперечными сшивками в сыворотке крови или моче, а также тартратрезистентной кислой фосфатазы в плазме крови, характеризующей активность остеокластов. Для дифференциальной диагностики остеопороза и метаболических заболеваний скелета может иметь значение определение в сыворотке крови уровня общего кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и $25(OH)D_3$, кальция и креатинина в утренней и суточной моче, клиренса креатинина и тиреотропного гормона у женщин, а также тестостерона у мужчин.

Диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска

Разработанный экспертной группой ВОЗ в 2008 году алгоритм FRAX (http://www.shef.ac.uk/FRAX) позволяет оценить 10-летний риск остеопоретических переломов. Алгоритм учитывает независимые факторы риска остеопороза (возраст, пол, вес, рост, предшествующие переломы, переломы бедра у родственников по первой линии, курение, прием алкоголя, вторичный остеопороз, прием глюкокортикостероидов, ревматоидного артрита) независимо от наличия или отсутствия данных о МПК у лиц в возрасте от 40 до 90 лет. Данная методика позволяет без денситометрии выявлять большое число пациентов, нуждающихся в лечебно-профилактических мероприятиях, и предоставляет врачу возможность определиться с тактикой ведения больного. При наличии у больного низкого риска развития остеопоретических переломов рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни. При среднем риске необходимо рекомендовать определение МПК и пересчитать риск переломов. При высоком риске

врач может сразу начать медикаментозную терапию без необходимости определения у больного МПК.

Дифференциальная диагностика

Диагностика первичного остеопороза в большинстве случаев не вызывает существенных затруднений. Решающее значение имеют возраст, пол, так как у женщин особенно важно выяснение вопроса о возрасте наступления менопаузы, являлась ли она естественной или хирургической. Весьма важным является установление как самого факта возникновения переломов, так и их локализации.

У некоторых больных, особенно у лиц пожилого возраста, приходится проводить дифференциальную диагностику между остеопорозом как заболеванием и миеломной болезнью, особенно ее диффузно-поротической формой, что объясняется наличием сходной клинической картины (болевой синдром в спине, остеопороз и переломы костей, чаще компрессионные переломы тел позвонков, иногда шейки бедренной кости). При обоих заболеваниях могут наблюдаться изменения кальциевого обмена в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Различия между этими заболеваниями заключаются в том, что для миеломной болезни наиболее характерны выраженный болевой синдром в костях, наличие генерализованного остеопороза, но в большей степени в позвоночнике, локальные деструктивные изменения в позвонках, ребрах, симптом «пробойника» на рентгенограмме черепа. В анализе крови этих больных часто отмечаются анемический синдром и практически всегда стойко и резко повышенная СОЭ. Положительная реакция на белок Бенс-Джонса в моче выявляется очень редко. Значительно чаще большую информацию в диагностическом плане о нарушенном обмене белков можно получить при электроиммунофорезе крови и мочи. Решающим фактором для диагноза миеломной болезни могут оказаться результаты миелограммы, полученной при пункции костной ткани грудины.

Наличие у больного пожилого возраста боли в спине, компрессионных переломов часто требует исключения метастазирования злокачественных новообразований в кости. Метастазы, являясь по своему характеру остеолитическими и остеобластическими, вызывают деструктивные изменения в костях, в частности, в теле позвонков, сопровождаясь их переломами. В редких случаях диагноз метастатического поражения костей может быть подтвержден только после пункционной биопсии пораженного позвонка или появления компрессионного спинального синдрома, который никогда не развивается только при наличии остеопороза.

Если у больного с хроническим болевым синдромом в спине и компрессией позвонков неврологом регистрируются чувствительные и двигательные выпадения, следует исключить и такие заболевания, как остеомиелит и туберкулез костей. При остеопорозе и остеохондрозе позвоночника такой неврологической симптоматики не выявляется.

Лечение

Основной целью лечения больных с остеопорозом является снижение риска переломов и повышение МПК. Поэтому лечение заболевания должно быть комплексным, с обязательным включением в него немедикаментозных и медикаментозных средств, которые одновременно являются и профилактическими.

Немедикаментозные средства. Среди них большое и важное практическое значение имеют отказ от курения, приема алкоголя, употребления крепкого кофе, тяжелых физических нагрузок, поощрение занятиями физкультурой (лечебная гимнастика, плавание, регулярная ходьба). Сюда также относятся и меры по предупреждению падений. Следует выполнять рекомендации по применению сбалансированной диеты, адекватному потреблению кальция и витамина D.

Медикаментозное лечение. Показаниями для медикаментозного лечения остеопороза являются имеющиеся у больного компрессионный перелом позвонка, МПК по Т-критерию $\leqslant -2{,}5$ или от $-2{,}0$ до $-2{,}5$ при наличии хотя бы одного из факторов риска остеопороза.

Бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат, золедронат) рассматриваются в настоящее время как препараты первой линии в лечении остеопороза. Помимо антирезорбтивного эффекта они обладают и анаболическим действием, поскольку блокируют апоптоз остеобластов и остеоцитов, тем самым стимулируя образование новой кости. Важен и тот факт, что они уменьшают или предупреждают негативное воздействие на кость практически всех возможных стимуляторов резорбции. Ибандронат является представителем бисфосфонатов третьего поколения. Основное преимущество и достоинство его по сравнению с другими препаратами этой группы заключается в том, что его эффект проявляется при применении одной таблетки (150 мг) 1 раз в месяц.

Еще одним представителем бисфосфонатов третьего поколения является золедроновая кислота, зарегистрированная в России для лечения постменопаузального остеопороза и болезни Педжета. Золедроновая кислота, назначаемая внутривенно в дозе 5 мг 1 раз в год, может быть препаратом выбора для увеличения приверженности к лечению, особенно при наличии полифармации и когнитивных расстройств у больного. Этот препарат также рекомендован женщинам в постменопаузе с целью профилактики остеопороза 1 раз в 2 года.

Все препараты группы бисфосфонатов следует принимать не менее 3–5 лет, однако при повышенном риске переломов рекомендован и более длительный прием препаратов этой группы. Одновременно с бисфосфонатами следует назначить постоянный прием кальция (500–1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ в сутки).

Широкое распространение для лечения остеопороза получил синтетический препарат кальцитонин, который обладает гипокальциемическим и гипофосфатемическим эффектами. Кальцитонин является препаратом второй линии при лечении постменопаузального остеопороза с целью снижения риска переломов позвонков и препаратом выбора у больных с острым болевым синдромом при остеопоротических компрессионных переломах тел позвонков с целью его купирования. Препарат рекомендуется назначать в дозе 200 МЕ интраназально ежедневно или 100 МЕ внутримышечно через день. Назначение кальцитонина целесообразно в комбинации с препаратами кальция (500–1000 мг/сутки) и витамином D (400–800 МЕ/сутки).

Заместительная гормональная монотерапия (эстрогены в виде разных доз и форм) женщинам с длительностью постменопаузы более 10 лет не рекомендуется для лечения остеопороза. Она может быть назначена в комбинации с другими лекарственными средствами, в частности, препаратами кальция в дозе 800–1200 мг и витамина D в дозе 400–800 МЕ/сутки в качестве профилактического средства развития остеопороза у женщин в пери- и ранней постменопаузе, именно в таком сочетании при длительном применении снижается риск возникновения переломов.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов. Основным механизмом действия препарата этой группы – ралоксифена, относящегося к средствам лечения постменопаузального остеопороза второй линии, считается подавление им костной резорбции. Наиболее серьезными побочными эффектами ралоксифена являются венозные тромбоэмболии, поэтому его назначение противопоказано пациенткам, имеющим в анамнезе указания на венозные тромбоэмболии или тромбофлебит глубоких вен голени.

Паратиреоидный гормон в виде препарата терипаратида представляет собой человеческий рекомбинантный паратгормон, стимулирующий образование костной ткани. Он является препаратом первой линии, но «последнего выбора» для лечения тяжелых форм постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, особенно старше 70 лет, а также при неэффективности или плохой переносимости бисфосфонатов.

В последние годы в России находит все большее применение для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе препарат из группы многопланового действия стронция ранелат, который одновременно сохраняет баланс костной ткани и способствует образованию новой и прочной кости.

Кальций. В настоящее время любая программа медикаментозного лечения остеопороза включает назначение солей кальция, что обусловлено гипокальциемическим действием большинства препаратов, замедляющих костную резорбцию (кальцитонинов, бисфосфонатов). Поддержанию достаточной плотности костной ткани способствует адекватный прием кальция с пищей. Самыми распространенными источниками кальция являются молоко, сыр, масло, миндаль, чернослив, морские водоросли. При недостаточном их потреблении с пищей следует принимать препараты кальция в таблетках (1000 мг и более), которые безопасны и хорошо переносятся.

Витамин D и его активные метаболиты помимо улучшения всасывания кальция в кишечнике и активизации процессов костного ремоделирования, способны подавлять повышенный уровень ПТГ и усиливать нервно-мышечную проводимость, уменьшая проявления миопатии. Препаратами витамина D являются кальцитриол – биологически активная форма витамина и его химический предшественник – альфакальцидол. Эффективность обоих препаратов одинакова, они оказывают положительное влияние на МПК позвоночника, хотя уступают бисфосфонатам. Основным показанием для назначения активных метаболитов витамина D является лечение остеопороза, индуцированного глюкокортикостероидами, а также первичный остеопороз как альтернатива нативному витамину D, в связи с чем они нашли свое место в комбинированной терапии.

Не следует забывать про пищевые продукты как важный источник витамина D. Особенно богата им такая жирная рыба, как сельдь, скумбрия, лосось. Молочные продукты и яйца содержат небольшое количество витамина D. Нет доказательств того, что люди до 65 лет, ведущие активный образ жизни, нуждаются в дополнительном приеме витамина D. Однако пациенты старше этого возраста, особенно те, кто проживают в домах для престарелых или в силу различных причин не выходят из дома, должны дополнительно получать 400–800 МЕ витамина D в день. Определенный интерес представляют комбинированные препараты кальция и активных метаболитов витамина D, содержащие карбонат кальция и холекальциферол.

Критериями эффективности антиостеопоротической терапии являются следующие показатели:

- отсутствие новых переломов костей при минимальной травме;
- стабилизация или прирост МПК через 12 месяцев терапии;
- снижение показателей костной резорбции через 3–6 месяцев терапии.

Профилактика

Профилактика остеопороза направлена, прежде всего, на предупреждение его развития и связанных с ним переломов. Она должна проводиться среди мужчин и женщин, начиная с детских лет, и включать в себя коррекцию массы тела, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, активный образ жизни и достаточное употребление кальция с пищей.

Важное место в комплексе профилактических мер должны занимать рекомендации по прекращению курения. Эти рекомендации основаны на том факте, что у курильщиков (одна пачка сигарет и более в день) МПК в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих. Особенно неблагоприятное воздействие курения проявляется у женщин. Отрицательное влияние на образование костной ткани оказывает алкоголь, который приводит к изменению уровней паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D. Вместе с тем, ведущей причиной возникновения остеопороза при воздействии этого фактора считается нарушение абсорбции кальция и витамина D.

Пациентам любого возраста показаны регулярные физические упражнения, поскольку отсутствие постоянной физической нагрузки может сопровождаться потерей костной ткани, хотя это пока не получило достоверной степени доказательства. Фактором, способствующим развитию остеопороза, может быть и длительная, в силу разных причин, иммобилизация пациента. Установлено, что в случае прикованности его к постели сроком более чем два месяца, происходит потеря приблизительно 0,3–0,4% костной массы.

Очень важным фактором для предупреждения возникновения остеопоротического поражения костей является адекватное поступление кальция с пищей, которое необходимо всем пациентам на протяжении всей их жизни. Суточная доза элементарного кальция должна быть в пределах 1000–1500 мг. Для уменьшения нежелательных эффектов, в частности, формирования камней в почках, эти препараты должны приниматься во время или после еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг кальция. Доказано, что употребление кальция до 2500 мг/сутки не вызывает гиперкальциурию или образование камней в почках.

К факторам риска возникновения остеопороза относится и дефицит витамина D. Недостаток или дефицит этого витамина приводит к вторичному гиперпаратиреоидизму, который, в свою очередь, способствует повышению костного метаболизма и развитию остеопороза. Целесообразно применение активных метаболитов витамина D, улучшающих абсорбцию кальция в кишечнике, а также обладающих способностью подавлять повышенный уровень паратиреоидного гормона.

Обязательной составной частью профилактики переломов у больного остеопорозом являются занятия физкультурой. Рекомендуются упражнения в исходном положении стоя и при передвижении, включающие аэробику, гимнастику, игровые виды спорта на воздухе. Упражнения с нагрузкой весом тела преследуют цель воздействия нагрузкой на области, наиболее подверженные остеопорозу (позвоночник, проксимальный отдел бедра). Этот вид упражнений более эффективен, чем силовые упражнения и упражнения на выносливость для всех возрастов. Бег на длинные дистанции, а также прыжки противопоказаны.

С целью профилактики прогрессирования остеопороза женщинам молодого и среднего возраста следует рекомендовать силовые упражнения высокой интенсивности (упражнение выполняется через сопротивление – поднятие тяжести, плавание, езда на велосипеде), способствующие увеличению минеральной плотности костной массы и мышечной силы, ходьбу, которая способствует как улучшению состояния костной ткани, так и укреплению здоровья в целом.

Немаловажное значение, особенно у лиц старше 60 лет, имеет устранение факторов, повышающих риск падений и, соответственно, увеличивающих частоту возникновения переломов. Для предупреждения падений пожилым людям целесообразно советовать регулярно проверять остроту зрения и правильно подбирать очки, не злоупотреблять снотворными препаратами, которые нарушают координацию движений и усиливают головокружение, устанавливать специальные перекладины в ванной для опоры, а также использовать нескользящие коврики в ванной комнате, создать хорошее освещение в квартире, использовать прикроватные светильники, не ходить по квартире в темноте. Большое внимание в профилактике остеопороза должно уделяться вопросам правильного питания больных, основные принципы которого подробно изложены выше.

Российской ассоциацией по остеопорозу разработана унифицированная образовательная программа для больных остеопорозом – школа здоровья «Остеопороз», которая занимает важное место в комплексе проведения лечебно-профилактических мероприятий при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 270.
2. Маличенко С.Б., Королевская Л.И. Первичный остеопороз. Российский медицинский журнал 2004; 7: 483–7.
3. Маличенко С.Б., Колосова И.Р. Профилактика и лечение первичного остеопороза у лиц старшего возраста. Consilium provisorum 2005; 4: 21–3.
4. Лесняк О.М. Лекарственные препараты для лечения остеопороза. Справочник поликлинического врача 2005; 1: 37–42.
5. Шостак Н.А., Мурадянц А.А. Ревматоидный артрит и остеопороз. Российский медицинский журнал 2004; 5: 287–90.
6. Шостак Н.А. Остеопороз: настоящее и будущее. Клиницист 2006; 3: 3–5.
7. Симоненко В.Б., Волков Е.Е., Берестовая Н.А. Остеопороз: современные подходы и новые возможности в профилактике и лечении. Клиническая медицина 2006; 9: 4–7.
8. Рожинская Л.Я. Диагностика и лечение остеопороза. Клиническая геронтология 2007; 2: 37–46.
9. Маличенко С.Б. Системные изменения в климактерии. Постменопаузальный синдром: дефицит кальция и витамина D. Клиническая геронтология 2008; 3: 54–62.
10. Остеопороз (профилактика, лечение, реабилитация): пособие для врачей. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2008; 6: 51.
11. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Остеопороз: современный взгляд на проблему. Лечащий врач 2008; 4: 38–40.
12. Торопцова Н.В. Взгляд на проблему диагностики и лечения. Современная ревматология 2009; 3: 68–72.
13. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В. и др. Остеопороз у пациентов с соматической патологией в зависимости от пола. Остеопороз и остеопатия 2007; 1: 25–8.
14. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Международный опыт и российский менталитет в профилактике и лечении остеопороза. Российский медицинский журнал 2010; 18 (2): 55–9.
15. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Научно-практическая ревматология 2010; 5: 14–8.
16. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO, Geneva, 2008.
17. Mulder J.E., Kolatkar N.S., LeBoff M.S. Drug insight: existing and emerging therapies for osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2(12): 670–80.
18. Kanis J., Johnell O., Oden A., et al. FRAXtm and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis Int 2008; 19 (4); 385–97.
19. Schnatz P. Marakovits K., DuBois M., et. al. Osteoporosis screening and treatment guidelines: are they being followed? Menopause 2011; 18: 1072–78.
20. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of The North American Menopause Society. The Board of Trustees of The North American Menopause Society (NAMS). Menopause 2010; 17 (1): 25–54.
21. Reid I., Bolland M., Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. Osteoporos Int 2008; 19: 1119–23.
22. Grossman J. Osteoporosis prevention. Curr Opin Rheumatol 2011; 23(2): 203–10.
23. Wang L., Manson J., Song Y., et al. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med 2010; 152: 315–23.
24. Hans D., Durosier C., Kanis J., et al. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. J Bone Miner Res 2008; 23: 1045–51.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКГ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводится клинический случай возникновения инфарктоподобных изменений ЭКГ и повышения уровня биохимических маркеров некроза миокарда у пациентки с геморрагическим инсультом. Также рассматриваются результаты исследований, посвященных изучению цереброкардиального синдрома, изменений ЭКГ при субарахноидальном кровоизлиянии.

Ключевые слова: цереброкардиальный синдром, геморрагический инсульт, ЭКГ.

The case report describes infarction-like changes of ECG and increase of biochemical markers of myocardial necrosis in patient with hemorrhagic stroke. The results of cerebrocardial tests and ECG changes in patient with subarachnoidal hemorrhage are described.

Key words: cerebrocardial syndrome, hemorrhagic stroke, ECG.

П.А.Алферова,
Г.А.Петрова,
М.Ю.Гиляров,
Н.А.Новикова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Алферова Полина Андреевна,
аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: *119992 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1,*
e-mail: *alferovapolina@gmail.com*

Сосудистые заболевания мозга – актуальная медицинская и социальная проблема. На сегодняшний день в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными заболеваниями. Основное место среди них занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн человек и уносящие 4,6 млн жизней. Некоторыми авторами показано, что заболеваемость геморрагическим инсультом и смертность от него у женщин выше, чем у мужчин [1].

В 50-е годы прошлого века для обозначения определенных изменений на ЭКГ, сопутствующих поражению головного мозга, был предложен термин «цереброкардиальный синдром». Для этого синдрома характерны такие изменения ЭКГ, как преходящая блокада одной из ножек пучка Гиса, выраженное увеличение продолжительности и амплитуды зубца Т, его уширение («безразмерный», «сумасшедший» зубец Т), инверсия, увеличение зубца U, слияние зубцов Т и U («Т + U»), удлинение интервала QT и QTU. Возможны подъем или депрессия сегмента ST, что создает картину «псевдоинфаркт-ной» кривой. Из нарушений ритма сердца при цереброваскулярном синдроме встречаются синусовая брадикардия (реже тахикардия), желудочковая и предсердная экстрасистолия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», фибрилляция предсердий, медленный атриовентрикулярный ритм [2, 3].

Важно отметить, что при субарахноидальном кровоизлиянии, помимо изменений на ЭКГ, у 10% больных диагностируется систолическая дисфункция левого желудочка [4–6], у 20–50% регистрируют повышение уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) [7–9], у 17% – повышение уровня сердечного тропонина I [10]. В недавнем исследовании было подтверждено, что у 20% пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием определяется повышение уровня сердечного тропонина I до 1,0 г/л [12], у части пациентов при аутопсии выявляется некроз миокарда [11]. При этом имеется взаимосвязь между степенью выраженности неврологической симптоматики и размером некроза миокарда [12].

Патофизиологические механизмы повреждения сердца при субарахноидальном кровоизлиянии до настоящего времени до конца не изучены. В качестве возможных причин называются ишемия миокарда на фоне атеросклероза коронарных артерий и/или коронароспазма [13, 14]. Однако у некоторых пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием при наличии эхокардиографических (ЭхоКГ) и ЭКГ признаков инфарк-

та миокарда (ИМ) при коронароангиографии (КАГ) не было получено данных об атеросклерозе, тромбозе или спазме коронарных артерий [15]. Другими возможными причинами ишемии миокарда являются тахикардия и/или артериальная гипертензия. Тем не менее, наиболее вероятной причиной дисфункции миокарда при церебральной патологии является чрезмерное воздействие катехоламинов [15]. Поражение определенных мозговых структур сопровождается нарушением автономной сердечно-сосудистой регуляции с чрезмерной симпатической активацией, что приводит к усиленному выбросу в плазму крови катехоламинов, вызывающих глубокие нарушения тканевого метаболизма в миокарде [2]. Токсическое воздействие катехоламинов приводит к уменьшению плотности и аффинности β-адренорецепторов кардиомиоцитов и снижению сократительной силы кардиомиоцитов («метаболическое повреждение миокарда гиперадренергического типа»). «Гистотоксическое поражение миокарда» вследствие гиперкатехоламинемии вызывает вторичные морфофункциональные изменения кардиомиоцитов по типу миоцитолиза и очаговых микронекрозов миокарда (так называемого адреналинового миокардита) [2].

С.П.Астраханцева и соавт. почти у всех обследованных лиц с острой ишемией мозга обнаружили увеличение содержания в плазме крови норадреналина в 2,4 раза и адреналина в 2 раза. Особенно высокие концентрации катехоламинов имели место в течение первых трех суток заболевания с постепенным снижением к 40-му дню. Авторы выявили корреляцию между очень высоким содержанием в крови катехоламинов и выраженностью отклонений на ЭКГ [2]. Позже G.Neil-Dwyer и соавт. также обнаружили положительную корреляцию между концентрацией катехоламинов в плазме крови и изменениями ЭКГ при субарахноидальном кровоизлиянии [2].

Клиническое наблюдение

Больная С., 44 года, была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи 31.01.2010 г. в состоянии комы с предварительным диагнозом «инфаркт миокарда». Из анамнеза известно, что пациентка ранее считала себя практически здоровым человеком. Из вредных привычек – курение по одной пачке сигарет в день. 31.01.2010 г. внезапно, находясь за столом, захрипела и потеряла сознание. Муж начал реанимационные мероприятия. Бригадой скорой медицинской помощи больная доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии в состоянии комы.

При поступлении состояние тяжелое, кома. При аускультации – жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхания 20–34 в минуту, периоды апноэ. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 75 уд/мин, АД 70/40 мм рт. ст. Печень не увеличена. В неврологическом статусе: расходящееся косоглазие, зрачки округлой формы, точечные, анизокории не отмечалось, OD = OS, фотореакция отсутствовала. Мышечный тонус: S > D, правосторонний гемипарез. Рефлекс Гертвига-Мажанди (сочетанное отклонение глазных яблок на стороне очага книзу и кнутри, на другой стороне – кверху и кнаружи [косоглазие по типу качелей]). Речевой ответ отсутствует. Двигательный ответ отсутствует. Реакция открывания глаз отсутствует. Рефлексы черепно-мозговых нервов отсутствуют. Самостоятельное дыхание – гипопноэ. Кома по шкале Глазго 3 балла. Сухожильные рефлексы снижены. Периостальные рефлексы снижены. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Защитные рефлексы отрицательные. Менингеальный синдром. Ригидность мышц затылка. Симптом Кернига с двух сторон.

Для подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения проведена компьютерная томография головного мозга, по результатам которой выявлено субарахноидальное кровоизлияние по намету мозжечка, в базальных цистернальных пространствах, по бороздам и извилинам обоих полушарий головного мозга.

Больная консультирована нейрохирургом: состояние по Ханту-Хессу (шкала для оценки состояния больных с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием) 5-й степени, оперативное лечение не показано из-за тяжести состояния, переведена в нейрореанимацию.

При дальнейшем обследовании выполнена ЭКГ. На фоне синусового ритма с ЧСС 88 уд/мин был выявлен подъем сегмента ST в I, II, III, aVF, V3–V6 отведениях максимально до 4 мм, депрессия сегмента ST в aVR, V1 отведениях (*рис. 1*). Данные изменения ЭКГ могут свидетельствовать о развитии острого ИМ. Однако при регистрации ЭКГ в динамике на следующий день после поступления выявлены положительная динамика в виде возвращения сегмента ST к изолинии и формирование отрицательного зубца T в I, II, III, aVF, V2–V6 отведениях (*рис. 2*).

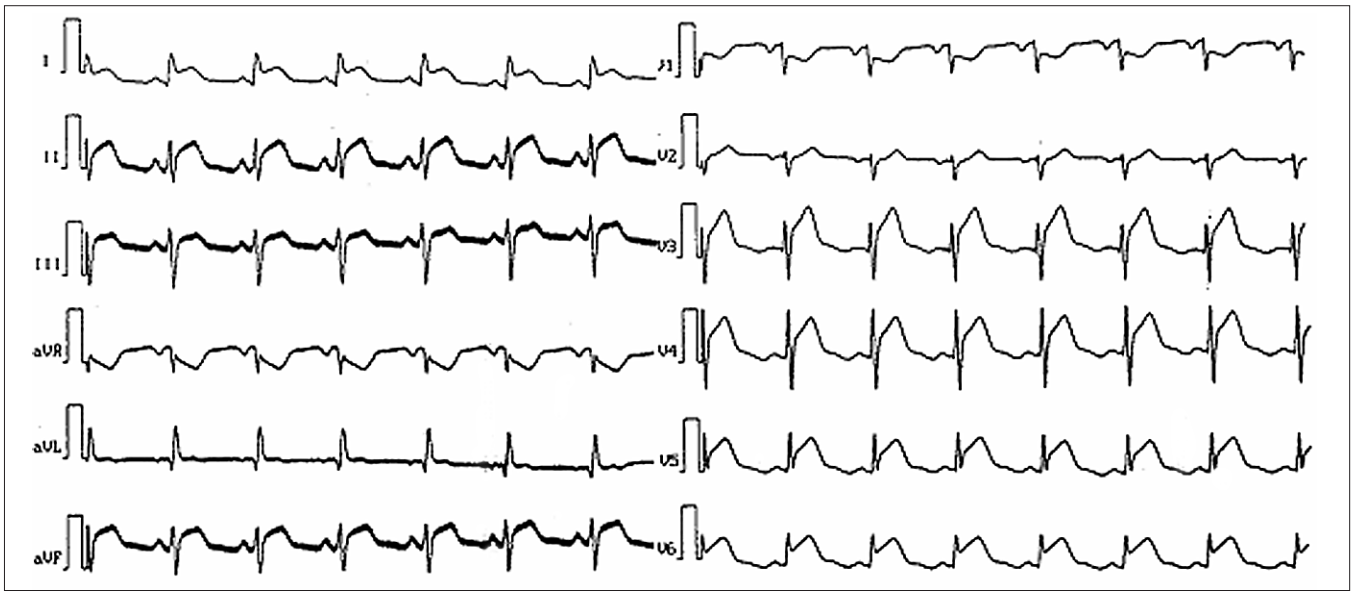

Рисунок 1. ЭКГ больной при поступлении (от 31.01.2010 г.)

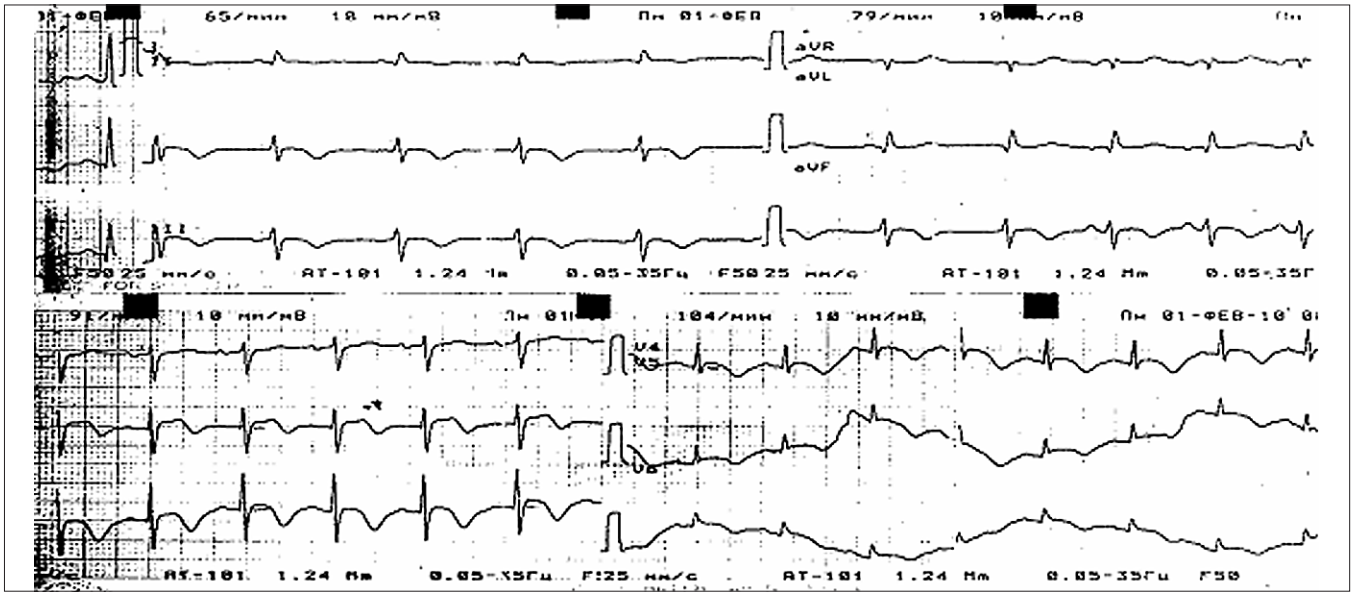

Рисунок 2. ЭКГ больной в динамике (от 01.02.2010 г.)

На 4-й день госпитализации на ЭКГ отмечена позитивизация ранее отрицательных зубцов Т (*рис. 3*).

Для подтверждения диагноза острого ИМ проводился биохимический анализ крови для определения уровня кардиоспецифических ферментов. Было выявлено увеличение уровня КФК на 2-й день от поступления максимально до 1033 Ед/л (МВ-КФК – 111,9 Ед/л) с последующим его повышением до 6929 Ед/л на следующий день (МВ-КФК – 223,4 Ед/л). Также определялось повышение уровня тропонина Т до 2,27 нг/мл на 3-й день со дня поступления с последующим снижением на 4-й день до 1,09 нг/мл (*табл. 1*).

При ЭхоКГ выявлены снижение фракции выброса до 47%, гипокинез среднего передне-перегородочного, передне-верхушечного, верхушечного, задне-бокового сегментов левого желудочка.

Таким образом, на основании клинической картины, данных физикального и инструментального обследования (компьютерной томографии головного мозга, ЭКГ, ЭхоКГ) и положительного анализа крови на тропонин Т состояние было расценено как «Субарахноидальное спонтанное кровоизлияние от 31.01.2010 г. на фоне артериальной гипертензии. Разрыв аневризмы сосудов мозга (?). ИБС: острый передне-распространенный не-Q-образующий инфаркт миокарда от 31.01.2010 г. Отек мозга».

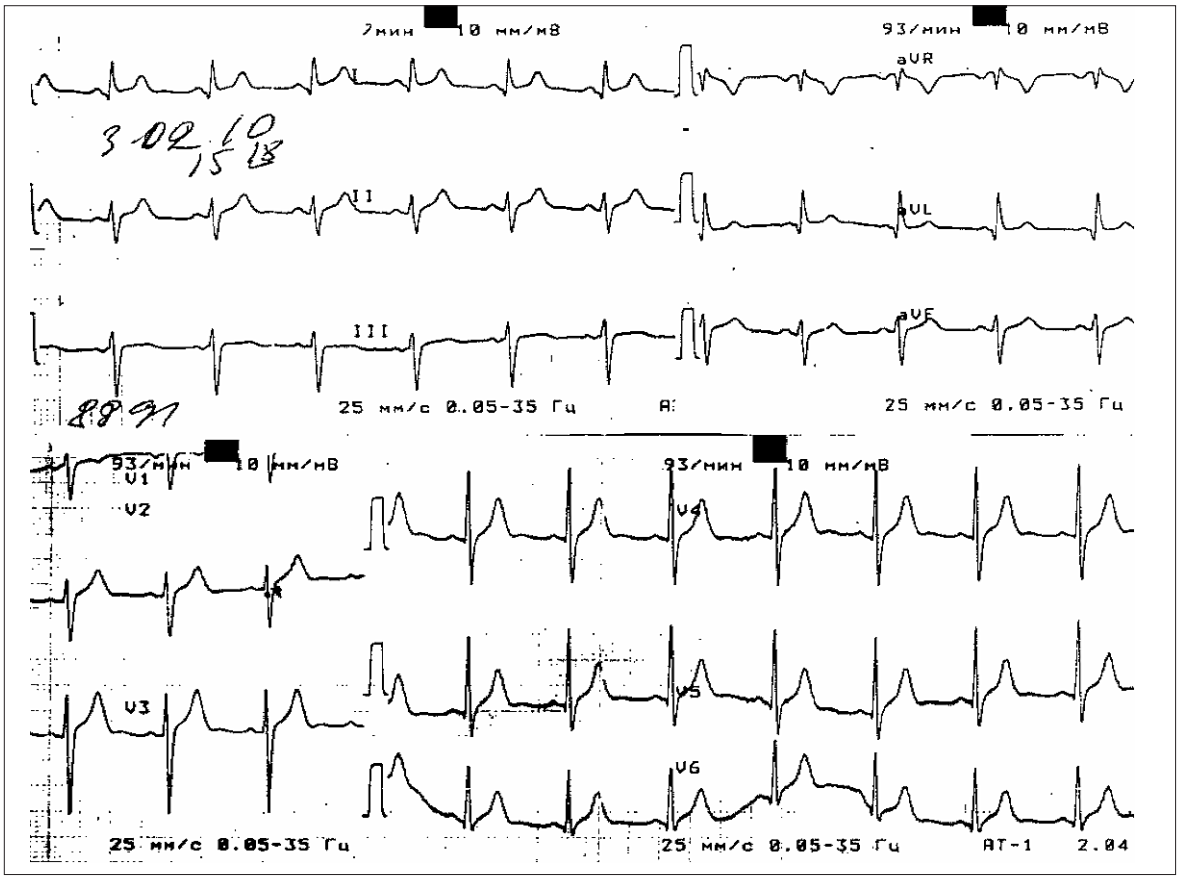

Рисунок 3. ЭКГ больной в динамике (от 3.02.2010 г.)

Таблица 1

Результаты биохимического анализа крови

Вид анализа	01.02.10 г.	02.02.10 г.	03.02.10 г.
КФК, Ед/л	464–1033	4985–6929	–
МВ-КФК, Ед/л	111,9	223,4	–
Тропонин Т, нг/мл	–	2,27	1,09

Начата противоотечная, гипотензивная, ноотропная, дезагрегантная, гемостатическая терапия.

На фоне проводимого лечения состояние пациентки улучшилось. Были купированы явления отека головного мозга и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Уровень сознания – сопор.

5.02.2010 г. у пациентки диагностирована госпитальная полисегментарная двусторонняя пневмония, по поводу чего к терапии добавлен цефтриаксон 2 г/сут.

10.02.2010 г. проводилась повторная компьютерная томография головного мозга, по результатам которой была выявлена положительная динамика: кровь в базальных цистернальных пространствах не определялась, субарахноидальное кровоизлияние по бороздам и извилинам обоих полушарий уменьшилось.

13.02.2010 г. состояние больной ухудшилось, наросла неврологическая симптоматика в виде усугубления расстройства сознания до комы. В неврологическом статусе: глазные яблоки по средней линии, нормальной величины. Зрачки округлой формы, средней величины, фотореакция нормальная. Анизокории не отмечалось. OD = OS. Мышечный тонус диффузно снижен. Нижний вялый парапарез, левосторонняя гемиплегия с низким мышечным тонусом. Умеренная ригидность мышц затылка. Сухожильные рефлексы снижены. D = S. Периостальные рефлексы снижены. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон.

По данным компьютерной томографии головного мозга от 14.02.2010 г., выявлены паренхиматозное кровоизлияние в правой височной доле и пластинчатая субдуральная гематома правой гемисферы.

На ЭКГ регистрировался синусовый ритм, отмечено появление отрицательных зубцов Т («церебральный» Т) в I, II, III, aVF, V2–V6 отведениях (*рис. 4*). В динамике на ЭКГ от 20.02.2010 г. амплитуда отрицательных зубцов Т значительно уменьшилась.

Состояние пациентки усугубилось развитием острой дыхательной недостаточности, в связи с

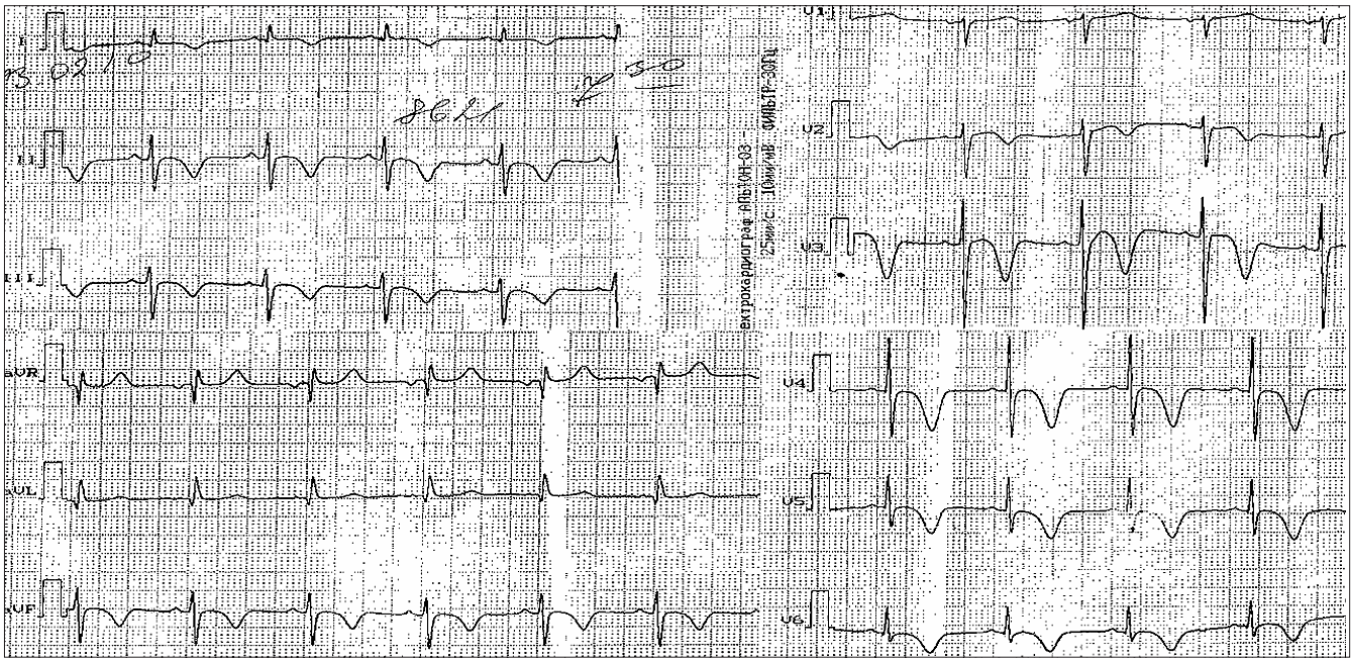

Рисунок 4. ЭКГ больной при усугублении неврологической симптоматики (от 13.02.2010 г.)

чем было начато проведение аппаратной искусственной вентиляции легких.

В дальнейшем, несмотря на интенсивную терапию, отмечалось ухудшение неврологического статуса, нарастала клиника отека мозга. 22.02.2010 г. констатирована смерть больной.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом.

Основной диагноз:

- внутримозговое паренхиматозное кровоизлияние в правой височной доле.

Пластинчатая субдуральная гематома от 14.02.2010 г. Субарахноидальное спонтанное кровоизлияние от 31.01.2010 г. на фоне артериальной гипертензии. Разрыв аневризмы сосудов мозга (?);

- ИБС: острый передне-распространенный не-Q-образующий инфаркт миокарда от 31.01.2010 г.

Осложнения:

- отек мозга. Госпитальная полисегментарная двусторонняя пневмония.

Сопутствующие:

- атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга.

При аутопсии выявлена внутримозговая гематома в лобно-височной области правого полушария головного мозга. Диагноз ИМ не был подтверж-ден. Гемодинамических стенозов и признаков тромбоза коронарных артерий выявлено не было.

Важно отметить, что у данной пациентки диагноз ИМ был поставлен вполне обоснованно, на основании повышения уровня тропонина Т, отрицательной динамики ЭКГ, выявления по данным ЭхоКГ зон нарушения локальной сократимости. Однако обращает на себя внимание ряд особенностей:

- у пациентки отсутствовали боли за грудиной до госпитализации и в те периоды, когда она была в сознании;
- изменения ЭКГ носили «диффузный характер», также отмечалась нехарактерная динамика ЭКГ (отрицательные Т появились во всех отведениях, изменения ЭКГ полностью исчезли при стабилизации неврологического состояния);
- максимальное повышение КФК отмечалось на третьи сутки от госпитализации и сохранялось в течение всего времени госпитализации, что не характерно для ИМ;
- наблюдалось нехарактерное для ИМ быстрое снижение уровня тропонина Т, степень повышения маркеров не соответствовала размерам предполагаемого некроза миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленного клинического случая можно заключить, что подтверждение диагноза ИМ при инсультах является сложной задачей, так как при обоих заболеваниях могут отмечаться изменения ЭКГ и повышение уровня биохимических маркеров. В связи с этим следует особое внимание обращать на динамику изменений ЭКГ и маркеров некроза миокарда, а также их соотношение между собой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В., Киликовский В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России. Consilium Medicum (Неврология) 2003; 5: 5–7.
2. Лиманкина И.Н. Цереброкардиальный синдром. Вестник аритмологии 2009; 58: 26–34.
3. Andreoli A., di Pasquale G., Pinelli G., et al. Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. Stroke 1987; 18: 558–64.
4. Kuroiwa T., Morita H., Tanabe H., Ohta T. Significance of ST segment elevation in electrocardiograms in patients with ruptured cerebral aneurysms. Acta Neurochir (Wien) 1995; 133: 141–6.
5. Kono T., Morita H., Kuroiwa T., et al. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 636–40.
6. Davies K.R., Gelb A.W., Manninen P.H., et al. Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a study of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities. Br J Anaesth 1991; 67: 58–63.
7. Brouwers P.J.A.M., Wijdicks E.F.M., Hasan D., et al. Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1989; 20: 1162–7.
8. Salvati M., Cosentino F., Artico M., et al. Electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage secondary to cerebral aneurysm: report of 70 cases. Ital J Neurol Sci 1992; 13: 409–13.
9. Mayer S.A., LiMandri G., Homma S., et al. Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1995; 83: 889–96.
10. Horowitz M.B., Willet D., Keffer J. The use of cardiac troponin-I (cTnI) to determine the incidence of myocardial ischemia and injury in patients with aneurysmal and presumed aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140: 87–93.
11. Doshi R., Neil-Dwyer G. Hypothalamic and myocardial lesions after subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977; 40: 821–6.
12. Tung P., Kopelnik A., Banki N., et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. Stroke 2004; 35; 550.
13. Yuki K., Kodama Y., Onda J., et al. Coronary vasospasm following subarachnoid hemorrhage as a cause of stunned myocardium: case report. J Neurosurg 1991; 75: 308–11.
14. Toyama T., Tanaka H., Nuruki K., Shirao T. Prinzmetal's variant angina associated with subarachnoid hemorrhage: a case report. Angiology 1979; 30: 211–8.
15. Kantor H.L., Krishnan S.C. Cardiac problems in patients with neurologic disease. Cardiol Clin 1995; 13: 179–208.

ЭТАПЫ ИСТОРИИ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ В АКУШЕРСТВЕ И ПЕДИАТРИИ

Статья посвящена проблеме переливания крови в историческом аспекте. Выделены этапы, которые обусловили возможности применения компонентов крови в диагностических и лечебных целях. Подчеркнута роль и отмечены достижения отечественных ученых в вопросах переливания крови в акушерстве и педиатрии.

Ключевые слова: история медицины, переливание крови, трансфузиология.

The article deals with a blood transfusion problem in historical aspect. Stages which caused possibilities of application of components of blood in the diagnostic and medical purposes are allocated. The role and achievements of domestic scientists in blood transfusion questions in obstetrics and pediatrics is underlined.

Key words: medicine history, blood transfusion, transfusiology.

Д.О.Иванов, Ю.В.Петренко

Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Институт перинатологии и педиатрии Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Иванов Дмитрий Олегович, *д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФЦ сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова*

Адрес: *197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2,* ***тел:*** *(812) 702-55-66,* ***e-mail:*** *doivanov@yandex.ru*

В истории переливания крови и реинфузии можно выделить три периода (этапа). Первый период: от Гиппократа (460–370 гг. до н.э.) до открытия закона кровообращения В.Гарвеем в 1628 г. Второй – это период эмпирического переливания крови, продолжавшийся до открытия групп крови К.Ландштейнером, а также открытия цитрата натрия для консервирования крови. Третий период, условно его можно назвать научным, продолжается до настоящего времени, характеризуется научным осмыслением переливания крови и его последствий, рождением трансфузиологии и поиском полноценных кровезаменителей.

Кровь всегда отождествлялась с жизнью. Например, в Библии, в книге Левит (Лев. 17: 12–14), написанной за 400 лет до н.э. утверждается: «потому что душа тела в крови, и Я назначил ее вам для жертвенника, чтобы очищать души ваши, ибо кровь сия душу очищает; потому Я и сказал сынам Израилевым: ни одна душа из вас не должна есть крови, и пришлец, живущий между вами, не должен есть крови» [1]. То есть в ней ясно говорится о том, что кровь священна в глазах Бога, поскольку в ней находится душа человека. Кстати, этот стих из Библии является для членов церкви Свидетелей Иеговы одним из аргументов отказа от переливания крови или ее компонентов. Так прошлое перекликается с настоящим.

Мы не будем останавливаться на различных языческих культах, в качестве которых жертвоприношениями служили люди или их кровь. Как правило, это хорошо известно из истории. Таких взглядов придерживались и древние врачи. Например, Гиппократ (460–356 гг. до н.э.) предлагал употреблять кровь внутрь для лечения душевных болезней [2]. Конечно, медицинские взгляды, доминирующие в то время, а также взгляд на кровь как на жизнь приводили к тому, что эпилептики и старики пили кровь умирающих гладиаторов для лечения и омоложения. Об этом сообщают историки, например, Плиний Старший в своей «Естественной истории» [3].

Нашли эти воззрения отражение и в античных литературных источниках. Гомер (приблизительно VIII век до н.э.) повествует о том, что Одиссей давал пить кровь жертвенных животных теням подземного царства (умершему пророку Тирессию), чтобы вернуть ему сознание и дар речи [4]. У древнеримского поэта Публия Овидия Назона (43 г. до н.э. – 17 г. н.э.) в «Метаморфозах» Медея предлагает дочерям Пелея выпустить кровь старика отца и наполнить его сосуды кровью юношей [5]. Вероятно, это первая в ис-

тории мысль о возможности переливания крови, высказанная, кстати, не врачом.

Возможно, одно из последних зафиксированных сообщений о применении крови с целью омоложения содержится в сочинениях итальянского историка П.Виллари [6]. Он пишет, что стареющий Римский Папа Иннокентий VIII (1432–1492), находясь в тяжелом состоянии, пытался вернуть себе здоровье и молодость, выпив напиток, приготовленный из крови трех десятилетних мальчиков. Мальчики погибли, молодость Папа себе не вернул, а врачу пришлось бежать. Очень подробно этот эпизод приводится в сочинениях известного антиклерикального историка XIX века Л.Таксиля [7] и в исторической медицинской литературе [8]. Таким образом, наши предки полагали, что кровь способна восполнить человеку те силы, которые он потерял в результате ранения или болезни.

Второй этап истории переливания крови начинается с открытия кровообращения В.Гарвеем [9, 10], доказавшим, что система кровообращения представляет собой замкнутый «круг» и вся кровь возвращается к сердцу по замкнутому циклу, что позволило поставить вопрос о переливании крови. Напомним, что до этого открытия считали, что к сердцу поступают все новые и новые порции крови от вырабатывающих ее органов [11]. Заметим, что кроме физиологии (в сегодняшнем ее понимании), В.Гарвей широко занимался эмбриологией и сделал ряд открытий, имеющих большое значение даже сегодня, в том числе и в неонатологии. Например, он описал циркуляцию крови у плода и состояние, которое в настоящее время называют «персистирующим фетальным кровообращением» или «персистирующей легочной гипертензией у новорожденных» [12, 13].

Несколько «запутанный» момент истории: большинство исследователей сходятся в том, что первые попытки переливания крови в клинической медицинской практике относятся к середине XVII века [14–16]. Но вопрос о приоритете, т.е. кто первый перелил кровь человеку, и в настоящее время не решен. Несколько европейских стран претендуют на эту почетную роль. Многие ученые связывают идею переливания крови с именем Франческо Фолли, предложившего свою методику в 1654 г. [17, 18]. Как результат, в присутствии членов 1-го Международного конгресса по переливанию крови, проходившего в Риме в 1935 г., к дому, где жил Ф.Фолли, была прикреплена мемориальная доска [18, 19]. А в 1936 г. на доме, где он родился (в Казентино, Италия), также была установлена мемориальная доска.

Но, как сообщают известные историки медицины и трансфузиологии [17, 18], Ф.Фолли никогда не переливал кровь человеку. Он родился в Тоскане 3 мая 1624 г. Выучился на врача во Флоренции и там же в 1654 г. после восьми лет врачебной практики предложил правителю Тосканы, герцогу Фердинанду II «продемонстрировать» переливание крови. Со слов самого Ф.Фолли, опубликованных в 1680 г., герцог не был впечатлен экспериментом. После этого Ф.Фолли удалился из Тосканы и много лет прожил в маленьком городке, вне владений герцога. Тогда же ему стало известно, что в Англии в 1657 г. и во Франции в 1667 г. были сделаны успешные переливания крови (на этом мы остановимся ниже). Узнав это, Ф.Фолли в 1680 г. во флорентийском журнале Stadera Medica публикует сообщение, где предъявляет права на приоритет переливания крови. Необходимо отметить, что Ф.Фолли в своем труде дает описание прибора для переливания крови из вены руки донора в вену руки реципиента, пишет о необходимости избегать попадания воздуха и свертывания крови, указывает на предпочтительное введение лекарственных препаратов парентерально по сравнению с *per os*, когда они могут быть разрушены желудочным соком. То есть высказывает многочисленные идеи, которые можно назвать научным предвидением [20–23]. Ф.Фолли в этой же работе отмечает, что он вводил внутривенно лекарственные препараты, но никогда не делал переливания крови: «Я сказал вам, как... но не сказал, что я сделал это» [17].

Французские ученые (де Кальве Г., 1925) приписывают приоритет идеи переливания крови аббату Бурделю (1657) и Роберту де Габе (1658), хотя известно, что ни тот, ни другой не проверили свои идеи на практике. Известно письмо аббата Бурделя, в котором он упоминает об экспериментах, связанных с переливанием крови. Существуют сведения о том, что в 1667 г., после многочисленных экспериментальных исследований, на которые ссылаются ученые той эпохи [21], профессор математики, философии и медицины Сорбонны и придворный врач Людовика XIV Жан-Батист Денни произвел успешное (первое точно документированное) переливание крови человеку. Этим донором был 16-летний юноша, страдающий лихорадкой и ослабленный 20 кровопусканиями, которыми в то время лечили гипертермию. Ж.-Б. Денни перелил 250 мл (9 унций) крови от ягненка (*рис. 1*). Больной быстро поправился. Ж.-Б. Денни, окрыленный успехом, продолжал лечение переливанием крови других больных, но эти попытки (из-за незнания наличия групповой совместимости)

Рисунок 1. Переливание крови от ягненка человеку (литография 1705 г., Национальная библиотека, Лондон)

быстро привели к трагическим последствиям (смерти больных). В результате Французская академия наук запретила переливание крови людям как способ лечения.

До настоящего времени продолжается спор [22], кто первый перелил кровь от животного человеку: профессор Ж.-Б. Денни или английский врач Ричард Ловер (Richard Lower), подробно описавший переливание крови в статье, вышедшей в 1667 г. и переизданной в наше время [21]? И это неслучайно. Наиболее масштабные исследования [23] в это время в данной области проводились в Англии, где в 1663 г. при Королевском физиологическом обществе была создана специальная комиссия, изучавшая влияние гомо- и гетеротрансфузий на собаках, овцах, телятах и т.д. После опытов на животных переливание гетерогенной крови было сделано человеку, но после первых удачных исходов стали часто наблюдаться крайне неблагоприятные, обусловленные видовой несовместимостью. Это быстро привело к тому, что и в Англии до середины XIX века переливание крови людям было запрещено.

Считаем необходимым написать несколько слов о R.Lower (1631–1691), ученике В.Гарвея, хирурге и блестящем экспериментаторе, имеющем много приоритетных открытий (*рис. 2*). Он описал массаж сердца, поддержание артериальной оксигенации с помощью дыхания с положительным давлением, установил роль легких в поддержании pO_2 в крови. С помощью хирургических экспериментов установил, что лимфа, находящаяся во всех брыжеечных лимфатических сосудах, проходит через грудной проток в подключичную вену.

Рисунок 2. Ричард Ловер (R.Lower, 1631–1691)

Приблизительно в это же время были предприняты попытки переливания крови в Германии; якобы в 1667 г. гамбургский хирург, профессор Майор впервые в мире сделал переливание крови от человека человеку, непосредственно из артерии в вену, однако «к счастью для больных, он (Майор) ни разу не испытал своего предложения на практике и в своем втором сочинении настоятельно предостерегает всех врачей от таких попыток» [24].

Имеются сообщения, что Gottfried Purmann (1649–1711) во Вроцлаве произвел в 1668 г. гемотрансфузию от животных человеку [25]. G.Purmann много занимался переливанием крови (от животных человеку) в военных условиях: истекающим кровью солдатам. К сожалению, все его попытки заканчивались неудачами, в 1682 г. он отказался от проведения гемотрансфузий. Отказ от проведения гемотрансфузий продолжался долго, более 100 лет. Вероятно, экспериментальные исследования все же продолжались [26].

Так кто и когда впервые перелил кровь от человека к человеку? Традиционно считается, что сделал это в 1825 г. английский акушер Джеймс Бланделл. Американские исследователи [27] отдают «пальму первенства» своему соотечественнику, «отцу американской хирургии» Филиппу Сингу Физику (*рис. 3*). И в отечественной литературе пишут о нем как «пионере» трансфузиологии. P.S.Physick учился в Эдинбургском университете, который позже окончил Джеймс Бланделл. Он очень интересовался гемотрансфузиологией, но нигде не описал своего «достижения». Как пишут [28], «по некоторым сведениям, P.S.Physick еще в 1795 году успешно перелил кровь от человека к человеку, но скрыл это...».

Первое в мире успешное переливание крови от человека к человеку в 1825 г. провел Джеймс Блан-

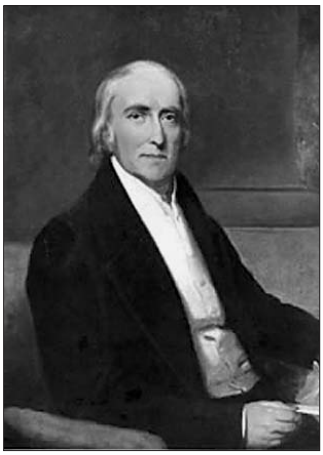

Рисунок 3. Филипп Синг Физик (Philip Syng Physick, 1768–1837)

делл (James Blundell) (*рис. 4*) в Лондоне. Он родился там же в 1791 г. Как и его родной дядя, известный английский акушер John Haighton, Дж.Бланделл специализировался на акушерстве. Особенно его привлекали изучение послеродовых кровотечений и способы борьбы с ними. Хотя, по некоторой иронии судьбы, его диссертационное исследование было посвящено влиянию музыки на человека.

Одним из экспериментаторов в области переливания крови был незаслуженно забытый позже Джон Генри Ликокк (John Henry Leacock), который также окончил Эдинбургский университет в 1817 г. Во время обучения он проводил многочисленные эксперименты по переливанию крови между разными видами животных. В итоге пришел к выводу, что межвидовое переливание крови является крайне опасным, а внутривидовое переливание является спасительным. Отечественные исследователи [28] отмечают: в своей диссертационной работе «Переливание крови при тяжелых кровотечениях» Д.Г.Ликокк обращает внимание на то, что переливание крови по схеме «от человека к человеку» имеет большие перспективы в медицине и «...это подтверждено как моими собственными экспериментами, так и подобными экспериментами других». Но что это были за эксперименты, и кто их проводил, он не уточняет. Говоря о возможностях лечения кровопотери у людей, Д.Г.Ликокк рекомендует применять только человеческую кровь [29]. Он также установил, что кровь должна переливаться быстро, с помощью шприца, и из него должен быть удален воздух.

Рисунок 4. Джеймс Бланделл (гравюра Джона Кокрейна, 1820)

Дж.Бланделл повторил некоторые из экспериментов Д.Г.Ликокка. Во всех своих работах он ссылается на исследования своего соотечественника, называя его «одним из самых уважаемых и почитаемых учеников» [30]. Дж.Бланделл всегда считал, что его работа была продолжением экспериментов Д.Г.Ликокка. Повторяя опыты Д.Г.Ликокка, Дж. Бланделл усовершенствовал их. Например, решил перелить собакам человеческую кровь в качестве донорской (*рис. 5*). Четыре из пяти собак погибли. Он окончательно пришел к выводу о невозможности межвидовых переливаний [31]. Более того, на протяжении ряда лет больным с разнообразной патологией пытался делать безуспешные гемотрансфузии. Так, в августе 1818 г. перелил кровь в количестве 12 унций (1 унция = 28,41 мл) больному, умирающему от рака желудка. После этого больной прожил чуть более суток. Им был сделан еще ряд неудачных попыток.

Через семь лет после первой неудачной попытки, в сентябре 1825 г., была проведена первая успешная гемотрансфузия. В этот день Дж.Бланделл был вызван на дом к женщине, умирающей от послеродового кровотечения. К этому моменту великий английский акушер уже был готов к переливанию крови. Донором для женщины стал ее муж.

Рисунок 5. Переливание человеческой крови обескровленной собаке (старинная гравюра P.J.Schmidt, 2002)

Кровь забиралась из кубитальной вены шприцом и сразу же вводилась пациентке. Ей было перелиты четыре унции крови. Женщина выжила [32].

В последующие пять лет Дж.Бланделл сделал 10 гемотрансфузий, пять из которых были успешны, а полученные результаты опубликованы [33]. При этом автор, вероятно, впервые в мире описал посттрансфузионные осложнения: беспокойство, боль в животе, тошноту, рвоту, тремор, дрожь в руках и т.д., рекомендуя в этих случаях остановить переливание крови. Позже он усовершенствовал технологию гемотрансфузии, изобретя прибор Gravitator [33], позволяющий быстрее переливать кровь во избежание ее свертывания (*рис. 6*).

Дж.Бланделл был не только выдающимся акушером, первым выполнившим влагалищную гистерэктомию по поводу рака шейки матки и перевязку маточных труб [32], но и одним из основоположников неонатальной реанимации. Как отмечают отечественные исследователи [34, 35], он предложил способ интубации новорожденного ребенка «по пальцу» с помощью интубационной трубки и подробно описал этот метод. Приведем короткую цитату: «Единственно возможный способ эффективного выполнения этой процедуры – выполнить ее с применением маленького инструмента, трахеальной трубки, которую, я думаю, каждый акушер должен носить с собой на роды» [34]. Заметим, что основной труд Дж.Бланделла по акушерству, в котором он подробно описывает свои методы реанимации новорожденных, появился в 1834 г., а в России эту методику, предварительные результаты которой были опубликованы в 1828 г., научно обсуждают уже в 1829! [35]

Идеи Дж.Бланделла имели большое значение для акушеров и педиатров России. Первым идею о необходимости переливания крови в случае сильной кровопотери у рожениц высказал С.Ф.Хотовицкий на страницах «Военно-медицинского журнала» в 1830 г. [36]. Именно С.Ф.Хотовицкий (*рис. 7*) стал не только акушером, но и основоположником научной педиатрии в нашей стране. В настоящее время издана блестящая монография, посвященная жизни и творчеству С.Ф.Хотовицкого [37], поэтому позволим себе не останавливаться на жизнеописании этого выдающегося человека подробно, но несколько фраз считаем необходимым привести. И связано это с тем, что сегодня многие врачи, работающие со взрослыми пациентами и иногда сталкивающиеся с больными детьми, совершенно не понимают педиатрии, ее сути и задач, то, что отлично понимал С.Ф.Хотовицкий, издавая свою «Педиятрику» в 1847 г., 165 лет назад.

Может быть, приведенные ниже отрывки заставят кого-то задуматься и не переносить механистически болезни взрослого на организм ребенка.

«Отличие детского организма от организма взрослого заключается не в меньшей величине его органов и меньшей силе отправлений, свойственных человеческому организму, но в особенностях самого состава его органов и их действий как в здоровом состоянии, так и в период его болезни».

«Органические и функциональные особенности ребенка не неизменны. Напротив, в ходе развития детский организм ни на один момент не остается в одном и том же состоянии: количественные и качественные изменения в строении и отправлениях детского организма совершаются непрерывно («от утробы до могилы»)».

«Изменения в тех или иных органах происходят не в одно и то же время: каждая ткань, каждая часть тела имеет свои периоды развития. Вместе с тем "по окончании каждого отдельного развития не только орган развившийся, но и целый организм, и жизненный процесс его вступают в новое состояние, вовсе отличное от прежнего"».

Вспоминая Дж.Бланделла, С.Ф.Хотовицкого и других выдающихся акушеров, можно отметить еще

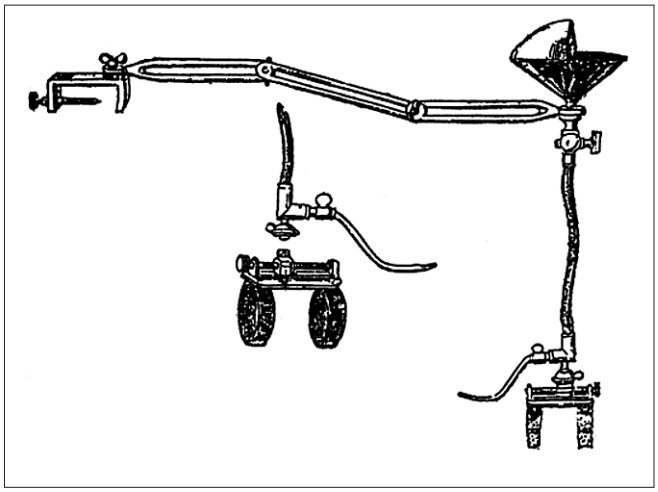

Рисунок 6. Гравитатор (Gravitator)

Рисунок 7. Основоположник отечественной педиатрии С.Ф.Хотовицкий (1796–1885)

одну немаловажную деталь, практически потерянную современными акушерами. Они никогда не рассматривали изолированно женщину, плод, новорожденного. Как-то в сегодняшнем акушерстве, вернее во многих головах акушеров, потеряна сама сущность беременности. Беременность стала рассматриваться как самоцель. Хотя цель-то ее – рождение здорового ребенка. А не рождение любым путем ребенка. Наши великие предшественники понимали, что чем хуже женщине, тем хуже плоду и чем хуже новорожденному, тем хуже женщине и не только физически, как ее духу и душе, а уж через это и организму. То есть в каком-то правильном смысле этого понятия они были перинатологами, не называя себя так. В настоящее время все смешалось: гинекологи, акушеры, перинатологи, неонатологи, а суть куда-то ускользает. И не возродив ее, эту цель, сущность, вряд ли можно ждать научных «прорывов» в этой области медицины.

Идея С.Ф.Хотовицкого о спасении женщин при акушерских кровотечениях гемотрансфузией была осуществлена его учеником А.М.Вольфом в Санкт-Петербурге 20 апреля 1832 г. Именно поэтому в нашей стране эту памятную дату ежегодно отмечают как НАЦИОНАЛЬНЫЙ ДЕНЬ ДОНОРА КРОВИ. А.М.Вольф впервые в России сделал успешное переливание крови родильнице от ее мужа, погибавшей от кровотечения. Женщина была спасена [38]. Известен точный адрес первого переливания крови в России. Операция была выполнена на квартире пациентки, которая жила в доме Рагинского в Санкт-Петербурге, Лермонтовский проспект, дом 10 (*рис. 8*). Во время работы в клинике С.Ф.Хотовицкого А.М. Вольф был командирован в Лондон, где познакомился с основоположником мировой трансфузиологии Дж. Бланделлом, который передал ему аппарат (*рис. 6*) и методику трансфузии.

Позднее на страницах «Военно-медицинского журнала» разгорелась дискуссия, посвященная методу лечения, проведенного А.М.Вольфом [14, 39]. В ней принял участие выдающийся отечественный хирург, академик, основоположник топографической анатомии, профессор Военно-медицинской академии (ВМА) И.В.Буяльский. Вначале он резко осудил А.М.Вольфа, ссылаясь на эксперименты, проведенные французскими и английскими учеными в XVII веке. Особенно он подверг критике три рекомендации А.М. Вольфа: 1) избегать трансфузий крови животных; 2) отказаться от открытого шприца, который позволяет крови контактировать с воздухом; 3) отказаться от начального заполнения трубок водой. Но проведенное А.М.Вольфом лечение побудило начать его собственные исследования [39]. И в 1846 г. в «Военно-медицинском журнале» появляется обстоятельная статья И.В.Буяльского, посвященная переливаниям крови. Отказавшись от своих предыдущих воззрений, он предлагает аппараты собственной конструкции для переливания, подробно рассматривает показания для этой операции и предостерегает от продолжения трансфузии, «если замечается начавшееся возбуждение (reactio) в кровеносной и нервной системах».

Рисунок 8. Дом, где впервые в России была произведена гемотрансфузия (современный вид)

В 1847 г. в Московском университете произошло еще одно знаменательное событие. Прозектор И.М.Соколов по предложению декана медицинского факультета профессора А.М.Филомафитского и главного врача профессора Ф.И.Иноземцова делает первое в мире переливание кровяной сыворотки человеку, заболевшему холерой. Больной поправился. За рубежом сыворотка крови впервые была перелита в Австрии С.Кунцем в 1932 г. А.М.Филомафитский давно занимался проблемами, связанными с переливанием крови. В основном он занимался опытами над собаками. Как итог этих экспериментов в 1848 г. в Москве А.М.Филомафитским была издана монография [14]. В ней автор собрал сведения из истории переливания крови, систематизировал представления об этом лечебном методе и привел собственные обширные экспериментальные наблюдения. Вслед за этим русскими учеными был выполнен целый ряд работ, посвященных проблемам переливания крови и ее

заменителей. Некоторые из работ были выполнены в виде диссертационных исследований. Невозможно остановиться на всех из них, поэтому упомянем самые значительные.

В 1865 г. в ВМА была защищена диссертация на соискание степени доктора медицины, выполненная выпускником академии В.В.Сутугиным. В своей работе впервые в мире автор предложил консервировать кровь для ее последующего применения, а также впервые в мире высказал идею о возможности возвращения (реинфузии) излившейся крови в сосудистое русло больному. Таким образом, он является основоположником двух методов трансфузиологии, спасших впоследствии тысячи, если не миллионы жизней больных и раненых людей.

Н.И.Студентский в 1874 г. рекомендовал пользоваться переливанием крови как профилактическим средством перед оперативным вмешательством – идея, получившая в дальнейшем всеобщее признание. Многие идеи и методики, предложенные в 70-80 годы XIX века, спустя годы послужили основой для будущих разработок практического использования переливания крови, особенно в военных условиях. Это переливание крови в брюшную полость (В.Н.Никольский), внутриартериальное переливание крови (Н.И.Студентский, С.Н.Коломнин, В.Н.Пашутин), идеи о стабилизации крови химическим путем (В.С.Раутенберг) и т.д. [40–43]. В данных работах показаниями для переливания служили кровопотеря, гнойно-септические осложнения, отравления, кахексия и т.д.

Первым русским хирургом, начавшим переливать кровь в военно-полевых условиях, был С.Н.Коломнин. В 1876 г. он произвел переливание крови во время сербско-турецкой войны. В 1877–1878 гг. во время русско-турецкой войны С.Н.Коломнин несколько раз осуществлял переливания крови. Н.И.Пирогов [44] наблюдал операции, проводимые С.Н.Коломниным, описал некоторые из них и признавал большое значение переливания крови в поддержании жизни.

Несмотря на большое количество исследований, переливания крови в XIX веке носили единичный характер и были, скорее, казуистикой, чем общепринятым лечебным мероприятием [45]. Связано это было с двумя обстоятельствами: неумением преодолеть свертывание крови и незнанием законов совместимости.

В конце XIX века появились попытки химическим путем предохранить кровь от свертывания. Так, одно из первых предложений принадлежит В.А.Раутенбергу, рекомендовавшему прибавлять к крови углекислый натрий. С.Н.Афанасьевский в 1884 г. предложил в качестве стабилизатора использовать пептон-соляный раствор [46]. Но, к сожалению, все эти попытки не привели к значимым результатам, поскольку в то время не знали сущности процессов свертывания крови.

В конце XIX века русский ученый А.А.Шмидт создал и доказал ферментативную теорию свертывания крови, что сделало возможным сознательное изыскание химических стабилизаторов, стала понятна роль различных веществ, в том числе ионов кальция, в процессе свертывания. В дальнейшем эта теория послужила основой для всех последующих предложений для создания консервантов. Итогом явилось предложение использовать в качестве средства, предохраняющего кровь от свертывания, лимоннокислый натрий (цитрат) [47]. В 1914 г. бельгийский врач Альберт Хастин и аргентинский физик-исследователь Луи Эгот независимо друг от друга успешно применили цитрат натрия как антикоагулянт при переливании крови. В дальнейшем, несмотря на предложенные многочисленные реагенты, цитрат натрия стал основным стабилизатором в трансфузионной практике, поскольку он образует комплексы с ионами кальция в крови и прерывает процесс свертывания крови.

Открытие законов совместимости при переливании носит эпохальный характер и подробно описано в отечественной медицинской литературе [48, 49]. В конце 1901 г. К.Ландштейнер опубликовал статью «Об агглютинирующей способности нормальной человеческой крови» [50]. В ней автор приводит результаты изогемагглютинации при смешивании в разных комбинациях эритроцитов и сыворотки крови. Впервые К.Ландштейнер в своих исследованиях, основываясь на результатах взаимодействия эритроцитов и сыворотки крови, выделил три группы крови – А, В и С.

В 1902 г. появилась статья A.Decastello и A.Sturli [51] «Об изоагглютининах в сыворотке здоровых и больных людей», в которой они привели результаты исследований 174 образцов крови. Ученые подтвердили закономерности, установленные К.Ландштейнером о наличии трех групп крови по агглютинирующим свойствам сыворотки. Кроме того, они впервые выявили еще одну группу крови, характеризующуюся тем, что сыворотка крови не содержала изоагглютининов, а эритроциты агглютинировались сыворотками крови групп А, В и С. Таким образом, была открыта четвертая группа крови. Обследовав новорожденных детей, A.Decastello и A. Sturli установили, что у новорожденных детей в возрасте до шести месяцев часто изоагглютинины отсутствуют или их активность снижена.

Я.Янский (J. Jansky) в 1906–1907 гг. на основании наблюдений К.Ландштейнера, А.Декастелло и А.Штурли, а также собственных исследований предложил классификацию групп крови (I, II, III, IV), которая широко используется в мире, в том числе и в нашей стране.

Устранение последнего препятствия привело к тому, что в мире в начале XX века очень широко стало применяться переливание крови. Особенно широко оно стало применяться в США, но уже к концу 20-х годов XX века СССР стал мировым лидером в этой области медицины [45, 47]. И связано это было с работой конкретных ученых: В.Н.Шамова, И.Р.Петрова, Н.Н.Еланского, А.А.Богданова, А.А.Богомольца, М.С.Маслова и др. В 1914 г. В.Н.Шамов посетил клинику Крайла в Кливленде (США), где и познакомился с организацией работы по переливанию крови. В 1919 г. в госпитальной хирургической клинике ВМА, возглавляемой профессором С.П.Федоровым, он выделил стандартные сыворотки и провел переливания крови с учетом гемоагглютинационной совместимости крови донора и реципиента. Его помощниками были хирурги, ставшие ведущими специалистами в данной области в 1920-е годы: И.Р.Петров и Н.Н.Еланский. В 1926 г. ассистент той же клиники Н.Н.Еланский издал монографию «Переливание крови» [15].

В 1925 г. выдающийся русский педиатр академик М.С.Маслов (*рис. 9*) в Ленинграде, в клинике детских болезней ВМА (*рис. 10*), впервые в СССР перелил кровь ребенку с учетом гемоагглютинационной совместимости крови донора и реципиента [52–54].

На этом заканчивается второй этап истории переливания крови в нашей стране. Третий этап, продолжающийся по сей день, также содержит много интересных открытий, в том числе сделанных отечественными учеными. В настоящее время в детских клиниках Санкт-Петербурга и в других городах бывшего Советского Союза работают непосредственные ученики академика М.С.Маслова, поэтому традиции, заложенные в ВМА еще С.Ф.Хотовицким, живы и продолжают определять наше отношение к лечению детей [55].

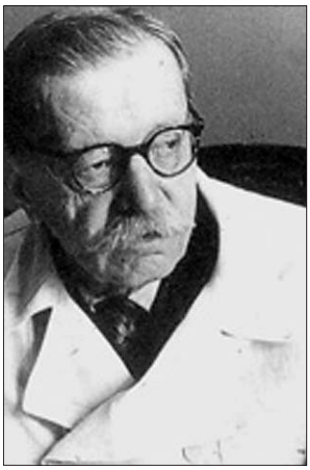

Рисунок 9. Академик М.С.Маслов

Рисунок 10. Кафедра и клиника детских болезней ВМА (фото Н.П.Шабалова)

ЛИТЕРАТУРА

1. Библия. Левит (Третья книга Моисеева) 17, 12–14, Синодальный перевод, 1876.
2. Гиппократ. Избранные книги. М.: Медицина, 1999: 456.
3. Плиний Старший. Из книги II, главы 1, 63–99. История Древнего Рима. Тексты и документы: Учебное пособие. Ч. 1. М.: Высшая школа, 2004: 223–34.
4. Гомер. Одиссея. Свердловск, 1948: 424.
5. Овидий. Метаморфозы. М.: Художественная литература, 1977: 430.
6. Виллари П. Джироламо Савонарола и его время. М.: Ладомир, 1995: 929.
7. Таксиль Л. Священный вертеп. М.: Художественная литература, 1965: 328.
8. Lindeboom G.A. The story of a blood transfusion to a Pope. J Hist Med Allied Sci 1954; 9(4): 455–9.
9. Гарвей У. Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. М.-Л.: Наука, 1948: 546.
10. Graham J.M. William Harvey and the early days of blood transfusion. Edinb Med J 1953; 60(2): 65–76.
11. Гален К. О назначении частей человеческого тела. М.: Медицина, 1971: 555.
12. Long W.A. Persistent pulmonary hypertension of the newborn syndrome (PPHNS). In Fetal and Heonatal Cardiology. London: W.B.Saunders Company, 1990: 627–56.
13. Иванов Д.О., Сурков Д.Н. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова 2011; 5(10): 94–113.

14. Филомафитский А.М. Трактат о переливании крови (как единственном средстве во многих случаях спасти угасающую жизнь). М.: Изд-во Московского университета, 1848: 325.
15. Еланский Н.Н. Переливание крови. М.-Л.: ГИЗ, 1926: 198.
16. Myhre B.A. The first recorded blood transfusions: 1656 to 1668. Transfusion 1990; 30(4): 358–62.
17. Gilder S. S.B.Francesco Folli and blood transfusion. Canad M A J Aug 1954; 71: 172–3.
18. Шамов В.Н., Филатов А.Н. Руководство по переливанию крови. М.-Л.: Медгиз, 1940: 347.
19. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. СПб.: Человек, 2009: 615.
20. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Современные аспекты оказания неонатальной помощи. СПб.: Н-Л, 2011: 465.
21. Lower R. An account of the experiment of transfusion, practiced upon a man in London. Yale J Biol Med 2002; 75: 293–7 (Reprinted from the Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1667; 30: 557–64).
22. Walton M.T. The first blood transfusion: French of English? Med Hist 1974; 18(4): 360–4.
23. Donovan A.J. Richard Lower, M.D., physician and surgeon (1631–91). World J Surg 2004; 28(9): 938–45.
24. Goerke H. Matthew Gottfried Purmann (1648–1711) and the first blood transfusion in Germany (1668). Z Klin Med 1951; 2(5–6): 134–8.
25. Kaczorowski W. [Matthaus Gottfried Purmann (1649–1711). Contribution to the history of surgery]. Med Nowozytna 1998; 5(2): 101–7.
26. Schmidt P.J. Forgotten transfusion history: John Leacock of Barbados. BMJ 2002; 325: 485–1490.
27. Schmidt P.J. Transfusion in America in the eighteenth and nineteenth centuries. N Engl J Med 1968; 279: 1319–20.
28. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Джеймс Бланделл и «эдинбургский след» в развитии гемотрансфузии (собственное исследование). Общая реаниматология 2006; 2(3): 61–6.
29. Schmidt P.J. Edinburgh and early transfusion in the New World. Vox Sang 2004; 87(2): 81–3.
30. Blundell J. Experiments on the transfusion of blood by the syringe. Med Chir Trans 1818; (9): 56–92.
31. Blundell J. Successful case of transfusion. Lancet 1829; 1: 431–2.
32. Blundell J. The principles and practice of obstetricy. London: E. Cox, 1834: 467.
33. Blundell J. Observations on transfusion of blood by Dr. Blundell. With a description of his gravitator. Lancet 1828; 2: 321–4.
34. Способ оживлять новорожденных младенцев Доктора Блунделла. Военно-медицинский журнал 1829; XIV(1): 148–50.
35. Цвелев Ю.В., Иванов А.С. Акушер Джеймс Бланделл (1790–1878) – один из основоположников гемотрансфузии и детской реаниматологии. Журнал акушерства и женских болезней 2008; LVII(3): 116–22.
36. Хотовицкий С. О болезненном состоянии кровавых испражнений из матки. Военно-медицинский журнал 1830; XVI(3): 375–82.
37. Цвелев Ю.В., Шабалов Н.П. Академик Степан Хотовицкий. СПб.: Изд-во ВМА, 2009: 132.
38. Жибурт Е.Н. Есть повод гордиться. Медицинская газета 2007; 24: 2.
39. Маргорин Е.М. Илья Буяльский. М.: Медицина, 1948: 174.
40. Богомолец А.А. Памяти Богданова. К вопросу о научном и практическом значении метода переливания крови. Избранные труда: В 3 т. Киев: Изд-во АН УССР, 1957: 184–7.
41. Гаврилов О.К. Очерки истории развития и применения переливания крови. Л.: Медицина, 1968: 68–89.
42. Спасокукоцкий С.И., Брайцев В.Я. Переливание крови в хирургии. Труды академика С.И.Спасокукоцкого. М.: Медгиз, 1948; 1: 125–48.
43. Huestis D.W. The first blood transfusion in Russia (1832). Transfusion 2004; 44(9): 1367–9.
44. Пирогов Н.И. Военно-врачебное дело и частная помощь на театре войны в Болгарии и в тылу действующей армии в 1877–1878 гг. М.: Гос. изд. мед. лит, 1960; YII: 13–215.
45. Багдасаров А.А. Переливание крови в СССР. Советская медицина 1938; 14–5: 50–2.
46. Виноград-Финкель Ф.Р. Консервирование крови. В кн. Переливание крови (ред. А.А.Багдасарова, А.В.Гуляева). М.: Медгиз, 1951: 157–257.
47. Спасокукоцкий С.И. Переливание крови как лечебный метод. М.: Медгиз, 1935: 20–47.
48. Блинов П.И., Соловьева Т.Г. Основные данные о групповой дифференциации в человеческом организме. Руководство по применению крови и кровезаменителей. Под ред. А.Н.Филатова. Л.: Медицина, 1973: 23–5.
49. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. Л.: Медицина, 1988: 15–20.
50. Landsteiner K. Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wiener Klein Wschrft 1901; XIV(46): 1132–4.
51. Decastello A., Sturli A. Ueber die izoagglutinine im serum gesunder und krancer menschen. Mlinch Med Wychrrt 1902; X(26): 1090–5.
52. Соколова-Пономарева О.Д. Переливание крови детям при различных заболеваниях. В кн. Переливание крови (ред. А.А.Багдасарова, А.В.Гуляева). М.: Медгиз, 1951: 455–514.
53. Иванов Д.О., Кораблева Н.П. Краткая история переливания крови и реинфузии. Сборник материалов 1-го Междисциплинарного конгресса «Ребенок и лекарство». СПб., 2006: 96–104.
54. Иванов Д.О. Первому в России обществу детских врачей – 120 лет. Педиатр 2006; 3: 2–3.
55. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Самойлова И.Г., Волжанин В.М. 85 лет научно-практической деятельности НИИ детских инфекций. Детская медицина Северо-Запада 2011; 2(3): 76–84.

Информационное письмо

VII Всероссийская конференция

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Февраль 2013 года

Организатор конференции:

- Московское научное общество по проблемам женского здоровья

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 перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- возможности применения хирургических методов лечения;
- организационные вопросы.

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

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов): **до 28 декабря 2012 года** – *1 200* рублей, **с 28 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 28 декабря 2012 г. по почте (с обязательным приложением электронного варианта!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

Адрес: 127473 Москва, а/я 82. 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).

Тезисы, полученные после 28 декабря 2012 г., а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Адрес оргкомитета:	**127473 Москва, ул. Достоевского, 31/33, корпус А, 7 этаж**
Контактный телефон:	**8 (499) 972-9612, 8 (985) 763-0420**
E-mail:	**inozemtseva65@mail.ru**