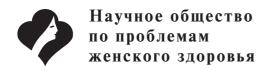
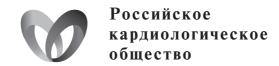
# ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ





#### 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 солержание рекламных материалов

Периодичность издания 4 раза в год

Установочный тираж 10 000 экз.

Учредитель и издатель ООО «Медиком»

**Адрес:** 127473 Москва, а/я 82

Телефон: (499) 972-9645 Факс: (499) 978-1676 E-mail: redaktorpjz@ vandex.ru http://www.gzrf.ru

# Индексы каталога Роспечати

33166 - для индивидуальных подписчиков

77274 — для предприятий и организаций

Российский индекс научного цитирования, Пятилетний импакт-фактор РИНЦ  $(2012 \Gamma) 0,142$ 

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

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

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

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

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Асташкин, д.м.н., проф. В.В. Бадокин, д.м.н., проф. Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф. В.Ю. Богачев, д.м.н., проф. Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф. О.А. Кисляк, д.м.н., проф. Н.К. Рунихина, д.м.н., проф.

Р.И. Стрюк, д.м.н., проф. О.Н. Ткачева, д.м.н., проф. Е.В. Уварова, д.м.н., проф. О.В. Шарапова, д.м.н., проф. С.А. Шальнова, д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер, д.м.н., проф.

Ийеш Миклош (Венгрия) Yves Cottin, проф. (Франция)

# РЕЛАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Узбекистан) О.Л. Барбараш (Кемерово) Ю.Н. Беленков (Москва) С.А. Болдуева (Санкт-Петербург) М.Г. Бубнова (Москва) Н.А. Козиолова (Пермь) В.А. Кузнецов (Тюмень) А.Д. Куимов (Новосибирск) Н.П. Лямина (Саратов) Р.Г. Оганов (Москва) Л.Т. Пименов (Ижевск) В.В. Скибицкий (Краснодар)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург) А.И. Чесникова (Ростов-на-Дону)

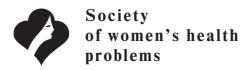
> Научный редактор И.В. Киселева, к.м.н.

# Выпускающий редактор

Т.В. Соловьева

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

# PROBLEMS OF WOMEN HEALTH





Founder and Publisher

«Medicom»

Post office:

p/o box 82 Moscow, Russia, 127473

Phone:

+ 7 (499) 972-96-45

Fax:

+7 (499) 978-16-76

E-mail: redaktorpjz@ yandex.ru

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

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

# **EDITORIAL BOARD**

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

# **EDITORIAL COUNCIL**

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

> **Research Editor** I.V. Kiseleva, PhD

**Managing Editor** T.V. Solov'eva

# СОДЕРЖАНИЕ

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Информационное письмо	80
информация	
Т.Е. Попова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Т.Я. Николаева Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия у 13-летней девочки	73
В.В. Ветров, Д.О. Иванов, З.М. Ахмеджанова, Л.Б. Митрофанова, П.В. Коновалов, А.С. Штайц Операция переливания донорских эритроцитов плоду как причина послеродового метроэндометрита и сепсиса у матери	69
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Е.В. Степанова, К.Р. Амлаев, В.Б. Зафирова Онкогинекологическая заболеваемость в РФ. Роль профилактики и приверженности к лечению	63
Е.А. Кантимирова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, О.В. Алексеева Нарушения сна у женщин	57
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
М.Е. Евсевьева, О.В. Сергеева, В.Н. Добросельский, М.В. Ерёмин, М.В. Ростовцева, Т.А. Смирнова, М.В. Литвинова, З.В. Кумукова Гендерные особенности показателей центрального аортального давления у лиц молодого возраста	48
П.В. Коновалов, В.В. Ветров, Л.Б. Митрофанова, Ф.А. Овсянников, Д.О. Иванов, А.С. Штайц Морфологическое исследование миометрия при пролапсе гениталий у женщин в периоде постменопаузы	40
Сосудистое ремоделирование у пациентов с артериальной гипертонией, гендерные особенности	31
Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, И.В. Разумовский, И.А. Гарина, З.М. Девришбекова	
В.Б. Петрова, С.А. Болдуева, А.Б. Петрова, О.В. Захарова, Н.В. Ефимов, Н.Ю. Александров Оценка болевой чувствительности у больных с кардиальным синдромом X методом определения ноцицептивного флексорного рефлекса	24
Распространенность и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у женщин с различным сердечно-сосудистым риском и постменопаузальным остеопорозом	14
И.В. Баринова, З.Н. Бланкова, А.Е. Кузьмина, А.Г. Кочетов, И.С. Федотенков, М.А. Шария, Ф.Т. Агеев, С.К. Терновой	
со стороны сердца у женщин	5
М.В. Авоеева, В.С. Лучкевич, Ю.В. Лоозин  Функциональные возможности центров здоровья в идентификации донозологических отклонений	

# **CONTENTS**

# **ORIGINAL ARTICLES**

M.V. Avdeeva, V.S. Luchkevich, Y.V. Lobzin  Functional possibilities health centers prenosological identifying cardiac abnormalities in women	5
I.V. Barinova, Z.N. Blankova, A.E. Kuzmina, A.G. Kochetov, I.S. Fedotenkov, M.A. Sharia, F.T. Ageev, S.K. Ternovoy	
The prevalence and severity of coronary and thoracic aorta calcification in women	
with various cardiovascular risk and postmenopausal osteoporosis	14
V.B. Petrova, S.A. Boldueva, A.B. Petrova, O.V. Zaharova, N.V. Efimov, N.Y. Aleksandrov	
Assessment of pain sensitivity in patients with cardiac syndrome X by determining the nociceptive flexor reflex	24
L.A. Haisheva, S.V. Shlyk, I.V. Razumovsky, I.A. Garin, Z.M. Devrishbekova	
Vascular remodeling in patients with arterial hypertension, gender characteristics	31
P.V. Konovalov, V.V. Vetrov, L.B. Mitrofanova, F.A. Ovsyannikov, D.O. Ivanov, A.S. Shtaits  Morphological study of the myometrium at genital prolapse by women	
in postmenopausal period	40
M.E. Evseveva, O.V. Sergeev, V.N. Dobroselsky, M.V. Eremin, M.V. Rostovtseva, T.A. Smirnov, M.V. Litvinov, Z.V. Kumukova	40
Gender features of central aortic pressure in young adults	48
REVIEWS	
E.A. Kantimirova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova, O.V. Alekseeva	
Sleep disorders in women	57
E.V. Stepanova, K.R. Amlaev, V.B. Zafirova	
Gynecological cancer morbidity in the Russian Federation. The role of prevention and treatment adherence	63
CLINICAL CACEC	
CLINICAL CASES	
V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, Z.M. Achmedganova, L.B. Mitrofanova, P.V. Konovalov, A.C. Shtaytch  The operation of transfusion of donor erythrocytes (TDE) to the fetus in rhesus-conflict as reason puerperal metroendometritis and sepsis in mother	69
T.E. Popova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova, T.Ya. Nikolaeva	
Sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in 13-years old girl	73
INFORMATION	
Letters to the readers	80

# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ В ИДЕНТИФИКАЦИИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН

М.В. Авдеева, В.С. Лучкевич, Ю.В. Лобзин

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова

В связи с тем, что основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности женщин являются сердечно-сосудистые заболевания, весьма актуальным является организационное обеспечение медико-профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление пренозологических состояний со стороны сердца и принятие мер индивидуальной первичной профилактики. Цель исследования: изучение функциональных возможностей аппаратно-программного скринингового тестирования, осуществляемого на базе Центров здоровья, для идентификации пренозологических состояний сердца у женщин. Методы. В процессе клинико-организационного эксперимента, проведенного на базе Центра здоровья СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 109», проанализированы данные дисперсионного картирования  $9K\Gamma$  у 2007 человек. Средний возраст обследованных составил  $50.8 \pm 16.5$ лет. Женщины составили 83,4% (п = 1674). Анализировалось функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) по шкале ПАРС (показатель активности регуляторных систем); значение интегрального коэффициента электрической стабильности кардиомиоцитов «миокард»; индикатор лабильности сердечного ритма «ритм»; интервал QT, наличие микроциркуляторных перфузионных нарушений по гипоксическому или ишемическому типу. Результаты. По результатам аппаратно-программного скрининга у 28,1% женщин идентифицирована вегетативная дисфункция, не ассоциированная с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); у 26,3% — микроциркуляторные перфузионные нарушения по гипоксическому типу, не ассоциированные с ИБС; у 5,8% — микроциркуляторные нарушения по ишемическому типу, не ассоциированные с ИБС; у 34,5% — электрическая нестабильность миокарда, не ассоциированная с ССЗ; у 41,7% — гиперлабильность сердечного ритма и у 15,3% — удлинение интервала QT, не имеющие причинно-следственной связи с ССЗ, что позволило расценивать данные функциональные отклонения со стороны сердца, как пренозологические. При этом наличие функциональных отклонений, не имеющих явной причинно-следственной связи с ССЗ, наблюдалось на фоне значительной распространенности поведенческих и/или кардиометаболических факторов риска. Заключение. Скрининговое обследование в Центре здоровья позволяет выявить особую категорию женщин — без явных признаков ССЗ, но с различными функциональными отклонениями со стороны сердца, которые фиксируются при дисперсионном картировании ЭКГ на приборе «Кардиовизор». В большинстве случаев наличие функциональных отклонений ассоциировано с воздействием на организм поведенческих и/или кардиометаболических факторов риска, что является сигналом для начала активных мероприятий индивидуальной и семейно-групповой первичной профилактики ССЗ.

Ключевые слова: женщины, центр здоровья, здоровый образ жизни, первичная профилактика, факторы риска.

# Functional possibilities health centers prenosological identifying cardiac abnormalities in women

M.V. Avdeeva, V.S. Luchkevich, Y.V. Lobzin Northwestern State Medical University named after I.I .Mechnikov

Due to the fact that the major cause of morbidity, disability and mortality of women are cardiovascular disease, is urgent organizational support for health and preventive measures, which are aimed at early detection prenozologicheskih states of the heart and measures of individual primary prevention. Objective: to study the functionality of the hardware and software screening test carried out on the basis of a health center, to identify prenozologicheskih heart condition in women. Methods: In the process of clinical and organizational experiment conducted at the Centre for Health St. Petersburg GOOSE «Polyclinic № 109», analyzed data from the ECG dispersion charting 2,007 people. The average age of the patients was  $50.8 \pm 16.5$  years. Women accounted for 83.4% (n = 1674). Analyzed the functional state of the autonomic nervous system (ANS) on a scale PARS (a measure of activity of regulatory systems); value of the integral coefficient electrical stability cardiomyocytes «myocardium»; lability of heart rate indicator «rhythm»; interval QT, the presence of microcirculatory perfusion disorders by hypoxic or ischemic type. The Results. According to the results of hardware and software screening in 28.1% of women identified vegetative vascular dysfunction, and is not associated with cardiovascular disease (CVD); at 26.3% — microcirculatory perfusion violations by hypoxic type not associated with coronary artery disease; at 5.8% — microcirculatory disturbances ischemic type not associated with coronary artery disease; 34.5% — electrical instability of the myocardium and is not associated with CVD; 41.7% — giperlabilnost heart rate and 15.3% — lengthening the interval QT, do not have a causal relationship with cardiovascular diseases, which allowed to regard these functional abnormalities of the heart, as prenosological. The presence of functional abnormalities, which have no apparent cause-and-effect relationship with CVD was observed against the background of a significant prevalence of behavioral and / or cardiometabolic risk factors. Conclusion. Screening at the Center for Health reveals the special category of women - with no apparent signs of CVD, but with different functional abnormalities of the heart, which are fixed at ECG dispersion charting on the device «Cardiovisor». In most cases, the presence of functional abnormalities associated with effects on the body of behavioral and / or cardiometabolic risk factors, which is a signal for the beginning of active measures of individual and family-group primary prevention of CVD.

**Key words:** women, health center, a healthy lifestyle, primary prevention, risk factors.

**Авдеева Марина Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ. **Адрес:** 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; **тел.:** (812) 303-50-00

Вот уже многие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смерти населения развитых стран, особенно среднего и пожилого возраста [1]. В последние годы все большее внимание уделяется клиническим различиям ССЗ, зависимым от пола [2]. В России интерес к данной проблеме обусловлен и тем, что в целом смертность российских женщин от ССЗ (66,8%) выше смертности мужчин (54,8%) [3] и с возрастом увеличивается для обоих полов [4]. Интересно, что по некоторым оценкам распространенность стенокардии также несколько выше среди женщин, чем среди мужчин, со средним соотношением 1, 2 [5]. В среднем заболевания сердечнососудистой системы у женщин развиваются на 7-10 лет позже, чем у мужчин, но уже к 50 годам каждая женщина имеет 46% риск развития ИБС и 36% риск смерти от нее [6]. При этом у женщин прогноз ССЗ хуже, чем у мужчин, что проявляется в виде более высокой летальности от первого инфаркта миокарда, а также в течение первого года жизни после перенесенного инфаркта [7].

Рост распространенности сердечно-сосудистых патологий у женщин во многом обусловлен поздней диагностикой ССЗ из-за атипичности болевого синдрома, его интенсивного вегетативного сопровождения, частого безболевого характера ишемии миокарда, высокой частоты ложноположительных результатов при проведении нагрузочных тестов, редкого проведения инвазивных вмешательств, а также особенностей физиологии и патофизиологии женского организма. Как правило, только у 50% женщин развитию ИБС предшествует наличие «классических» факторов риска, а атеросклеротическое поражение сосудов не ассоциировано с какими-либо клиническими проявлениями ИБС [8]. Всё вышеизложенное свидетельствует об актуальности совершенствования методов и способов раннего прогнозирования ССЗ у женщин для своевременного принятия мер индивидуальной первичной профилактики. В настоящее время все наиболее простые и технически доступные методы страти-

фикации риска развития ССЗ используются в работе вновь созданных структурных подразделений учреждений здравоохранения – Центров здоровья, специализирующихся на тестировании уровня факторов риска и обучении населения мерам индивидуальной и семейно-групповой первичной профилактики неинфекционных заболеваний [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональных возможностей массового аппаратно-программного тестирования, осуществляемого на базе Центров здоровья, для идентификации пренозологических отклонений со стороны сердца у женщин.

# ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

# Место проведения

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

# Критерии включения в исследование

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

# Критерии невключения в исследование

В исследование не включали лиц, отказавшихся от скрининга.

# Структура исследования

В исследовании анализировали результаты комплексного аппаратно-программного скрининга и показатели состояния здоровья женщин. Женщины подтверждали свое участие в программе индивидуального и семейно-группового обучения основам первичной профилактики неинфекционных заболеваний. В ходе индивидуального врачебного консультирования и семейно-группового обучения в «Школах здоровья» женщинам давали рекомендации по коррекции питания, двигательной активности, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха.

# 

Лобзин Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; заведующий кафедрой инфекционных болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ. Адрес: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

**Лучкевич Владимир Станиславович,** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ. Адрес: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

# **Клинико-функциональное обследование** Комплексное обследование включало:

- тестирование на аппаратно-программном комплексе «Экспресс-здоровье» и определение росто-весовых показателей с автоматическим расчетом индекса массы тела (ИМТ); определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) на основе сигнала ЭКГ; измерение уровня артериального давления (АД). АД измерялось в положении сидя после 10-минутного отдыха на правой руке. Измерение АД осуществлялось три раза с интервалом в 1 минуту. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений;
- экспресс-оценку функционального состояния сердца по ЭКГ-сигналам от конечностей на приборе «Кардиовизор-06с»;
- экспресс-анализ уровня общего холестерина и глюкозы крови натощак на приборе CardioChek PA;
- анализ внутренних сред организма (процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани) на биоимпедансметре КМ-АР-01 «Диамант-Аист»;
- определение концентрации оксида углерода и карбоксигемоглобина крови у курильщиков с помощью смокелайзера и анализатора окиси углерода Micro CO (MICRO MEDICAL, Великобритания).

Функциональное состояние сердца оценивали по ВСР и данным неинвазивной 3D-визуализации «портретов сердца». ВСР определяли путем балльной оценки (от 0 до 9) показателя активности регуляторных систем (ПАРС). Вычисление ПАРС осуществлялось автоматически по следующим критериям: ЧСС, среднее квадратичное отклонение (SD), суммарная мощность спектра (TP), индексу напряжения регуляционных систем (ИН), квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов (RMSSD), волны высокой частоты (HF), индекс централизации (IC), волны низкой частоты (LF), волны очень низкой частоты (VLF) [10]. Оценка ВСР осуществлялась по результатам автоматического подсчета баллов по шкале ПАРС: нормальная BCP при  $\Pi$ APC = 0–2; нарушение BCP при ПАРС = 3-9. 3D-визуализация «портретов сердца» с помощью прибора «Кардиовизор-06с» основана на регистрации низкоамплитудных хаотических осцилляций, отражающих электрофизиологическое состояние кардиомиоцитов. Прибор дает возможность идентификации микроциркуляторных перфузионных нарушений по гипоксическому и ишемическому типу. Данная диагностическая процедура осуществляется путем автоматического разграничения нормы и патологии при сравнении исходных данных пациента со встроенным классификатором клинических состояний. Автоматический классификатор клинических состояний содержит контрольные данные практически здоровых лиц и данные больных различными клиническими состояниями, включая артериальную гипертензию (АГ), различные формы ИБС, первичную и вторичную кардиомиопатию, пороки сердца и др.

С помощью дисперсионного картирования ЭКГ оценивали индикатор «ритм» — интегральный индекс нарушений ритма и отклонений от нормы ВСР, а также индикатор «миокард» как маркер электрической стабильности миокарда. Нормой для показателя «ритм» считается его отклонение <20%, для индикатора «миокард» ≤14% [11].

Медико-биологическими (кардиометаболическими) факторами риска ССЗ считали гипергликемию натощак (уровень глюкозы капиллярной крови  $\leq 5,6$  ммоль/л); гиперхолестеринемию (уровень общего холестерина  $\leq 5,2$  ммоль/л); ИМТ  $\leq 25$  кг/м²; АД  $\leq 130/85$  мм рт. ст.

Учитывались следующие социально-поведенческие факторы риска: гиподинамия, курение, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем. Гиподинамия определялась как отсутствие регулярных физических нагрузок (малоподвижный образ жизни). Оценка рациональности питания осуществлялась на основании устного опроса, включающего ответы на вопросы о регулярности приемов пищи (время и количество приемов пищи), калорийности суточного рациона, соотношении компонентов пищевого рациона. Злоупотребление алкоголем оценивалось с помощью теста на определение зависимости от алкоголя, разработанного ВОЗ, суммарное количество баллов >10 расценивалось как злоупотребление алкоголем. Сведения о хронических неинфекционных заболеваниях (ИБС, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, эссенциальная АГ, сахарный диабет – СД, нарушение толерантности к глюкозе – НТГ) устанавливались на основании клинических признаков, а также лабораторно-инструментальных проявлений и клинико-анамнестических данных медицинских амбулаторных карт.

Организационно-функциональное моделирование процесса аппаратно-программной идентификации донозологических функциональных от-клонений со стороны сердца для практической деятельности Центра здоровья проведено посредством программного обеспечения Business studio 3.6 по

методике SADT (от англ. Structured Analysis and Design Technique), которая считается классическим подходом к процессному управлению [12].

# Статистический анализ

Анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Іпс, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартного отклонения или 95% доверительного интервала (ДИ). Категориальные переменные представлены в виде долей процента. Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. При анализе межгрупповых различий в группах, число которых больше 2, использовали однофакторный дисперсионный анализ (модуль ANOVA пакета STATISTICA). В случае принятия альтернативной статистической гипотезы о значимости различий средних значений анализируемых показателей, проводили попарные сравнения с использованием процедур апостериорного сравнения групп (критерий наименьшей значимой разности, или критерий Тьюки). При этом определялась доля участия отдельных факторов (Кј) в формировании результативного признака из отношения факториальной (межгрупповой) суммы квадратов к общей (в процентах):

$$K_{j} = \frac{100 \times SS_{j}}{\sum SS_{i}},$$

где  $K_j$  — степень влияния j-го фактора на параметр Y, %;  $SS_j$  — сумма квадратов отклонений параметра Y от среднего значения вследствие влияния на него всех контролируемых, неконтролируемых, случайных факторов и ошибок измерения;  $\Sigma S_j$  — общая сумма квадратов отклонений параметра Y от среднего значения вследствие влияния на него всех контролируемых, неконтролируемых, случайных факторов и ошибок измерения.

Значимость влияния фактора на параметр Y оценивали по F-критерию Фишера. Значимыми считали эффекты, вероятность которых равна или более 0,95 (при уровне значимости p<0,05). При сравнении двух выраженных в процентах величин применялся критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при p < 0,05 [13].

# РЕЗУЛЬТАТЫ

# Общая характеристика участников

Всего обследовано 2007 человек (средний возраст  $50.8 \pm 16.5$  лет), из которых 83.4% (n=1674) составили женщины, что свидетельствует о более

высоком уровне медико-профилактической активности женщин по сравнению с мужчинами. Несмотря на сопоставимость скринированных в Центре здоровья мужчин и женщин по возрасту (соответственно  $50.2 \pm 18.0$  лет против  $50.9 \pm 16.2$  лет при p > 0.05), обследованные нами мужчины все же обладали более высоким риском по шкале SCORE, чем женщины (3,74 против 1,32 при p < 0.01).

Распределение по возрастным группам женщин, обследованных в Центре здоровья, следующее: молодой возраст  $(18-29\ \text{лет})-13.8\%\ (n=231)$ ; зрелый возраст  $(30-44\ \text{лет})-16.8\%\ (n=281)$ ; средний возраст  $(45-59\ \text{лет})-35.6\%\ (n=596)$ ; пожилой возраст  $(60-74\ \text{лет})-29.5\%\ (n=494)$ ; старческий возраст  $(75-89\ \text{лет})-4.3\%\ (n=72)$ . Женщин из возрастной группы долгожителей (старше 90 лет) в рамках данного исследования не встретилось.

Большинство женщин, посетивших Центр здоровья, имели высшее образование (47,2%) и являлись работающими (62,0%). Половина женщин (49,8%) на момент профилактического скрининга уже имела в анамнезе такие хронические неинфекционные заболевания, как ИБС, АГ, ожирение, СД, а также ранее перенесенный мозговой инсульт и/или инфаркт миокарда. Практически у каждой третьей женщины в процессе комплексного аппаратно-программного тестирования были выявлены различные медико-биологические (кардиометаболические) факторы риска развития неинфекционных заболеваний, о которых они ранее не знали (35,0%) и только 15,2% женщин по результатам обследования в Центре здоровья были отнесены к категории практически здоровых. В среднем у обследованных нами женщин зафиксировано 1,9 ± 1,2 медико-биологических (кардиометаболических) и  $1,4 \pm 1,0$  социально-поведенческих факторов риска.

# Потребность женщин в первичной профилактике массовых неинфекционных заболеваний

Структурный анализ аппаратно-программных отклонений, зафиксированных при обследовании в Центре здоровья, показал, что у женщин в структуре отклонений ИМТ от нормы преобладает избыточный вес (maбл. I). Частота избыточного веса среди женщин сопоставима с распространенностью ожирения, что свидетельствует о том, что по такому параметру риска, как ИМТ потребность в осуществлении индивидуальных мер вторичной профилактики сопоставима с необходимостью реализации мер первичной профилактики (33,1% против 30,0% соответственно; p > 0,05). Среди женщин, обратившихся в Центр здоровья для обследования, наблюдалась высокая потребность реализации ин-

Таблица 1 Структура кардиометаболических факторов риска, выявленных у женщин в процессе массового скрининга

Подгруппы	Доля пациенток, %	Число пациенток, п	
Структура отклоне	ения ИМТ от нормы		
Избыточный вес	33,1 **	554	
Ожирение 1 степени	18,3	307	
Ожирение 2 степени	8,6	144	
Ожирение 3 степени	3,1	52	
Дефицит массы тела	2,7	45	
Структура верифицирован	ного АД ≥130/85 мм рт. ст.		
Эссенциальная АГ	33,2 **	556	
Впервые зарегистрированная АГ	9,5	158	
Высокое нормальное АД	9,6	161	
Структура верифицирован	ной гиперхолестеринемии		
Гиперхолестеринемия, ассоциированная с ИБС	12,9 **	216	
Гиперхолестеринемия, не ассоциированная с ИБС	43,5	728	
Структура верифициро	ованной гипергликемии		
Гипергликемия, ассоциированная с СД	3,5 **	59	
Гипергликемия, ассоциированная с НТГ	0,4 **	6	
Впервые верифицированная гипергликемия	20,4	341	

**Примечание:** \* - p < 0.05; \*\* - p < 0.01.

дивидуальных медико-профилактических программ вторичной профилактики АГ. Так, доля женщин с эссенциальной АГ превысила удельный вес женщин, имевших лишь предикторы ее возникновения (33,2% против 19,1% соответственно; p < 0,01). Всего у 56,4% женщин при экспресс-анализе уровня общего холестерина имелась гиперхолестеринемия, в структуре которой преобладала пренозологическая гиперхолестеринемия, т.е. не ассоциированная с ИБС. Реже встречалась гиперхолестеринемия, сопряженная с различными клиническими формами ИБС (43,5% против 12,9%; p < 0,01). Данный факт свидетельствует о высокой потребности женщин в реализации индивидуальных и семейногрупповых программ первичной профилактики гиперхолестеринемии и атеросклероза.

В процессе скрининговой экспресс-оценки уровня глюкозы капиллярной крови натощак у 20,4% женщин зафиксирована гипергликемия, не ассоциированная с присутствием в анамнезе НТГ или СД. Это стало поводом для направления данной категории женщин на расширенное клиниколабораторное обследование для исключения серьезной эндокринной патологии.

Особенности возрастной динамики формирования профиля кардиометаболических факторов риска у женщин представлены на *рис. 1.* Удельный вклад возраста в количественную динамику кардиометабо-

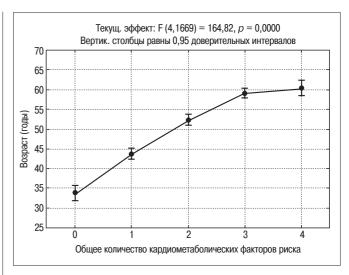


Рисунок 1. Влияние возрастного фактора на совокупный количественный профиль кардиометаболических факторов риска у женщин

лических факторов риска женщин составил 34,3% (SS<sub>j</sub> = 806,8;  $\Sigma$ SS<sub>j</sub> = 2354,7 при p < 0,001). Средний возраст, в котором у наблюдавшихся нами женщин отсутствовали кардиометаболические факторы риска, составил 34 года (95% ДИ 32-35,8). Средний возраст, в котором у женщин наблюдалось воздействие одиночного кардиометаболического фактора риска, составил в среднем 44 года (95% ДИ 42,1-45,3). Сочетанное воздействие на организм женщин двух

факторов риска, как правило, в среднем характерно в возрасте 52 года (95% ДИ 51,0—53,7). Согласно полученным данным, ближе к 60 годам у женщин наблюдалось уже множественное воздействие 3 или 4 кардиометаболических факторов риска развития социально значимых неинфекционных заболеваний (3 фактора риска: 95% ДИ 58,8—61,9).

По итогам массового скринингового аппаратного тестирования у 65,3% женщин зафиксировано напряжение вегетативной регуляции сердечной деятельности. При этом у 28,1% женщин вегетативная дисфункция имела пренозологический характер, когда отсутствовали клинические признаки ССЗ, однако по результатам тестирования на приборе «Кардиовизор» регистрировалось напряжение ВСР, свидетельствующее о функциональных отклонениях (табл. 2). Фоном для развития пренозологических вегетативных нарушений у женщин являлось воздействие на организм факторов риска, так как у 74,8% из них имелись поведенческие факторы нездорового образа жизни, включая нерациональность питания (42,7%), гиподинамию (44,1%), табакокурение (23,8%) и злоупотребление алкоголем (0,7%), а у 86,9% женщин присутствовали различные кардиометаболические факторы риска.

В процессе аппаратного скрининга на приборе «Кардиовизор» у 42,4% женщин были зафиксированы микроциркуляторные перфузионные нарушения по гипоксическому или ишемическому типу. В 26,3% случаев микроциркуляторные перфузионные нарушения по гипоксическому типу и в 5,8% случаев по ишемическому типу не были ассоциированы с клинико-анамнестическими признаками ИБС. На основании ранее разработанного и предложенного к практическому применению алгоритма экспресс-оценки результатов дисперсионного картирования ЭКГ, вышеуказанные функциональные отклонения были расценены как пренозологические функциональные отклонения со стороны сердца [11]. Пренозологические микроциркуляторные перфузионные нарушения по гипоксическому типу часто фиксировались на фоне воздействия на организм кардиометаболических (90,1%) и/или поведенческих факторов риска нездорового образа жизни (78,9%). У женщин с пренозологическими ишемическими изменениями, зафиксированными при дисперсионном картировании ЭКГ, также часто наблюдалось присутствие кардиометаболических (97,1%) и/или поведенческих факторов риска (77,8%), что является веским аргументом для начала превентивных мероприятий

Таблица 2 Структура функциональных отклонений, выявленных у женщин в процессе массового аппаратно-программного скрининга в Центре здоровья

Функциональные параметры оценки риска ССЗ	Доля пациенток, %	Число пациенток, <i>п</i>
Вегетативная дисфункция, не сопряженная с ССЗ	28,1 **	471
Вегетативная дисфункция, сопряженная с ССЗ	37,2	623
Микроциркуляторные изменен	ия по гипоксическому типу	
Гипоксия миокарда, не сопряженная с ИБС	26,3 **	441
Гипоксия миокарда, сопряженная с ИБС	3,6	60
Микроциркуляторные изменен	ния по ишемическому типу	
Ишемия миокарда, не сопряженная с ИБС	5,8	98
Ишемия миокарда, сопряженная с ИБС	6,7	112
Структура отклонения и	ндикатора «миокард»	
«Миокард» ≥15%, не сопряженный с ССЗ	34,5 **	578
«Миокард» ≥15%, сопряженный с ССЗ	21,6	361
Структура удлиненно	ого интервала QT	
↑ QT, не сопряженное с ССЗ	15,3 *	257
↑ QT, сопряженное с ССЗ	8,8%	148
Структура отклонения	индикатора «ритм»	1
«Ритм» > 20%, не сопряженный с ССЗ	41,7 **	698
«Ритм» >20%, сопряженный с ССЗ	24,7	413

**Примечание:** \* -p < 0.05; \*\* -p < 0.01.

по их устранению и модификации образа жизни с целью своевременного предотвращения развития ИБС и других СС3.

У обследованных нами женщин в структуре электрической нестабильности миокарда преобладали случаи повышения индикатора «миокард», не сопряженные с ССЗ (34,5%). Наличие признаков электрической нестабильности кардиомиоцитов у женщин, не имеющих явных клинико-инструментальных признаков ССЗ, наблюдалось на фоне высокой распространенности поведенческих (72%) и/или кардиометаболических (87,2%) факторов риска.

В структуре отклонения индикатора «ритм» доминировала гиперлабильность сердечного ритма, не сопряженная с ССЗ (41,7%). Данному виду функциональных отклонений также свойствена высокая степень сопряженности с воздействием на организм женщин различных кардиометаболических (87,1%) и поведенческих (70,6%) факторов риска.

Аналогичная ситуация характерна и для функциональных отклонений, проявляющихся в виде удлинения интервала QT. Так, у 15,3% скринированных в Центре здоровья женщин при дисперсионном картировании ЭКГ зарегистрирован удли-

ненный интервал QT, не ассоциированный с ССЗ. Среди женщин без ССЗ, имеющих удлиненный интервал QT, наблюдалась высокая распространенность поведенческих (71,3%) и кардиометаболических (86,2%) факторов риска.

Логико-аналитический алгоритм ранжирования функциональных отклонений, фиксируемых в процессе аппаратно-программного тестирования в Центре здоровья, представлен на *puc. 2*.

# ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы российское здравоохранение подвергается системному реформированию. Одним из поводов для начала реформирования стала потребность практического здравоохранения в развитии профилактического направления медицины, основанного на широком использовании доступных, неинвазивных и малозатратных методов ранней диагностики патологии сердца, в том числе и у женщин [14]. Исследование наглядно продемонстрировало, что эта задача вполне решаема, если активно задействовать современные аппаратно-программные методы функциональной диагностики, имеющиеся в оснащении Центров здоровья [15]. В частности, важным элементом аппаратно-

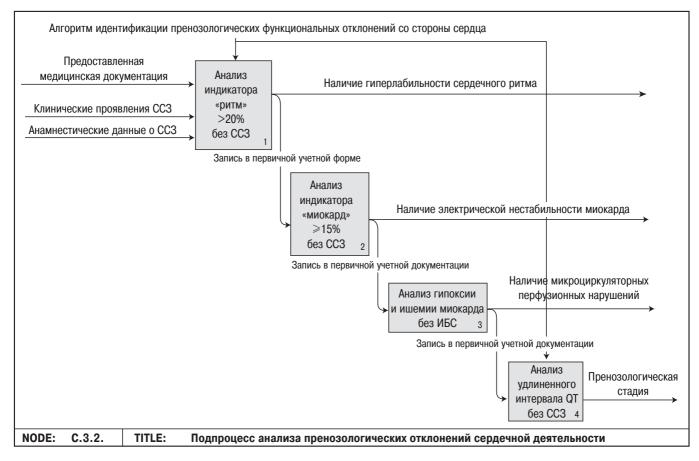


Рисунок 2. Логико-аналитический алгоритм ранжирования функциональных отклонений для идентификации пренозологических состояний со стороны сердца

ратно-программного тестирования в Центре здоровья является возможность идентификации микроальтернации кардиомиоцитов, микроциркуляторных перфузионных нарушений по гипоксическому и ишемическому типу, гиперлабильности сердечного ритма, напряжения вегетативной регуляции сердечной деятельности, а также удлиненного интервала QT, не имеющих явной причинноследственной связи с ССЗ [11]. Появление у женщин данных функциональных отклонений, не ассоциированных с ССЗ, но сопряженных с медикобиологическими и социально-поведенческими факторами риска следует расценивать как индикатор пренозологической стадии патологического процесса. Появление пренозологических функциональных отклонений со стороны сердца свидетельствует о необходимости активной реализации мер индивидуальной и семейно-групповой первичной профилактики ССЗ.

Исследование показало высокую распространенность кардиометаболических и поведенческих факторов риска среди женщин, имеющих функцио-нальные отклонения со стороны сердца, но без ССЗ, что свидетельствует о негативном влиянии факторов риска на функциональное состояние сердца. Следовательно, модификация образа жизни и коррекция кардиометаболических факторов риска крайне важны для предотвращения развития ССЗ.

Учитывая полученные данные о закономерностях формирования количественного профиля кардиометаболических факторов риска у женщин, можно заключить, что наиболее активные организационно-профилактические усилия, направленные на раннее выявление факторов риска и обучение основам первичной профилактики ССЗ, целесообразно предпринимать среди женщин молодого возраста. Исследование показало, что у женщин в возрастной период до 35 лет распространенность факторов риска минимальна, поэтому имеется реальная возможность предупреждения заболеваний посредством обучения женщин мерам индивидуальной первичной профилактики.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининговое обследование в Центре здоровья позволяет выявить особую категорию женщин без явных признаков ССЗ, но имеющих различные функциональные отклонения со стороны сердца, зафиксированные с помощью дисперсионного картирования ЭКГ на приборе «Кардиовизор». В большинстве случаев наличие функциональных отклонений со стороны сердца спровоцировано

воздействием на организм поведенческих и/или кардиометаболических факторов риска, что является сигналом для начала активных мероприятий индивидуальной и семейно-групповой первичной профилактики ССЗ. Использование функциональных возможностей аппаратно-программного скрининга для идентификации донозологических состояний существенно расширяет традиционные представления о принципах формирования групп с риском развития ССЗ.

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. Доклад ВОЗ о глобальной ситуации по проблемам НИЗ. Анализ глобального бремени неинфекционных болезней, их факторов риска и детерминантов. Женева: ВОЗ, 2011:
- 2. Гибрадзе Н.Т., Дворецкий Л.И., Черкасова Н.А. Особенности ишемической болезни сердца у женщин. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАН. 2011; 12 (5): 5-12.
- Итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2013 году и основные задачи на 2014 год. СПб.: Береста, 2014: 260.
- 4. Авдеева М.В., Войтенков В.Б., Самойлова И.Г. Специфика верификации факторов риска и организационные аспекты их профилактики с учетом возрастного фактора. Успехи геронтологии. 2013; 26 (3): 481-6.
- 5. Hemingway H., Langenberg C., Damant J., et al. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and metaanalysis of international variations across 31 countries. Circulation. 2008; 117: 1526-36.
- Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012; 2 (12): 994-6.
- 7. Heart diseases and stroke statistics 2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008; 117: 25-146.
- Воеводина И.В., Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Моисеенко С.В., Митрохина Т.В. Структурный и динамический анализ влияния факторов риска на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с длительной хирургической менопаузой на фоне приема заместительной гормональной терапии. Проблемы женского здоровья. 2013; 8 (3): 16-25.
- 9. Авдеева М.В. Комплексная оценка факторов кардиоваскулярного риска с использованием ресурсов Центра здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (3): 47-52.
- 10. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново, 2002: 288.
- 11. Применение метода дисперсионного картирования при оказании медицинской помощи в федеральной системе центров здоровья / Г.Г. Иванов, А.С. Сулла, М.В. Авдеева Анализ микроальтернации ЭКГ методом дисперсионного

- картирования в клинической практике. Под ред. Г.Г. Иванов, А.С. Сулла. М.: Техносфера, 2014: 104–8.
- 12. Орел А.А. Проектирование бизнес-процессов. Саратов, 2008: 50.
- 13. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математикостатистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2011: 318.
- 14. Авдеева М.В., Лобзин Ю.В., Лучкевич В.С. Актуальность совершенствования профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи. Врач. 2013; 11: 83–5.
- 15. Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Григорьева О.М. Преимущества использования дисперсионного картирования ЭКГ при скрининге в Центрах здоровья. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012; 4: 97–106.

# REFERENCES

- World Health Organization report on the global situation on noncommunicable diseases. Analysis of the global burden of noncommunicable diseases and their risk factors and determinants. Geneva: WHO, 2011: 176.
- Gibradze N.T., Dvoretsky L.I., Cherkasova N.A. Features of ischemic heart disease in female patients Bulletin of the Scientific Center of Cardiovascular Surgery by A.N. Bakuleva Russian Academy of Sciences. 2011; 12 (5): 5–12.
- 3. Results of the health of St. Petersburg in 2013 and the main tasks for 2014. St. Petersburg: Publ. Beresta, 2014: 260.
- 4. Avdeeva M.V., Voytenkov V.B., Samoylova I.G. Verification of risk factors and aspects of primary prevention depending on the age. Advances in Gerontology. 2013; 26 (3): 481–6.
- 5. Hemingway H., Langenberg C., Damant J., et al. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. Circulation. 2008; 117: 1526–36.

- 6. Neufeld I.V., Zhirnyakov A.I., Skupova I.N. Risk factors for cardiovascular disease in women. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012; 2 (12): 994–6.
- Heart diseases and stroke statistics 2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008; 117: 25–146.
- Voevodina I.V., Maichuk E.J., Yureneva S.V., Moyseenko S.V., Mitrokhina T.V. Structural and dynamic analysis of the impact of risk factors for cardiovascular disease in women with prolonged surgical menopause for patients receiving hormone replacement therapy. Problems of women health. 2013; 8 (3): 16–25.
- 9. Avdeeva M.V. Complex assessment of cardiovascular risk factors at Health Centers Cardiovascular therapy and prevention 2012; 11 (3): 47–52.
- 10. Mikhailov V.M. Heart rate variability: practical experience. Ivanovo, 2002: 288.
- Application of the method of dispersion mapping in health care in the federal system of Health Centers / G.G. Ivanov, A.S. Sulla, M.V. Avdeeva. Analysis microalternations ECG dispersion mapping method in clinical practice. Edited by G.G. Ivanov, A.S. Sulla. Moscow: Technosphere, 2014: 104-8.
- 12. Oryol A.A. Business process design. Saratov, 2008: 50.
- 13. Junkerov V.I., Grigoriev S.G., Rezvantsev M.V. Mathematical and statistical analysis of medical research data. St. Petersburg: Military Medical Academy, 2011: 318.
- 14. Avdeeva M.V., Lobzin Y.V., Luchkevich V.S. Improving the prevention of chronic noncommunicable diseases in the primary health care system. Doctor. 2013; 11: 83–5.
- Avdeeva M.V., Shcheglova L.V., Grigorieva O.M. Advantages of dispersion ECG mapping use at screening in Health Centers. Ultrasound and functional diagnostics. 2012; 4: 97–106.

Статья поступила 15.07.2014. Принята к печати 10.12.2014.

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЫРАЖЕННОСТЬ КАЛЬЦИНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

И.В. Баринова<sup>1</sup>, З.Н. Бланкова<sup>1</sup>, А.Е. Кузьмина<sup>1</sup>, А.Г. Кочетов<sup>2</sup>, И.С. Федотенков<sup>1</sup>, М.А. Шария<sup>1</sup>, Ф.Т. Агеев<sup>1</sup>, С.К. Терновой<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;
- <sup>3</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации

В ряде исследований были получены неоднозначные результаты ассоциации коронарного кальциноза и кальциноза аорты с нарушением минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Цель исследования: оценить частоту и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у женщин с постменопаузальным остеопорозом (сравнить с группой нормальной МПКТ), а также взаимосвязь кальциноза аорты с ее жесткостью. Материалы: обследование проводилось женщинам в период постменопаузы с различной степенью сердечно-сосудистого риска и наличием факторов риска остеопороза. Методы исследования: биохимический анализ крови, аппланационная тонометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и мультиспиральная компьютерная томография. Результаты: пациентки с остеопорозом и нормальной МПКТ были сопоставимы по основным сердечно-сосудистым факторам риска, частоте и выраженности кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты. Наличие кальциноза коронарных артерий статистически значимо ассоциировалось с более старшим возрастом, а также с более низкими значениями скорости клубочковой фильтрации. Наличие и выраженность кальциноза аорты ассоциировались с большими значениями центрального систолического и пульсового давления. Жесткость аорты, показатель, также зависящий от минерального обмена костной ткани, был взаимосвязан (на уровне тенденций) с частотой кальциноза аорты у данной категории женщин. Выводы: в нашем исследовании у женщин с различным сердечнососудистым риском в период постменопаузы не выявлено взаимосвязи между частотой и выраженностью кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты и снижением МПКТ.

Ключевые слова: кальциноз коронарных артерий, кальциноз аорты, жесткость аорты, остеопороз.

# The prevalence and severity of coronary and thoracic aorta calcification in women with various cardiovascular risk and postmenopausal osteoporosis

- I.V. Barinova<sup>1</sup>, Z.N. Blankova<sup>1</sup>, A.E. Kuzmina<sup>1</sup>, A.G. Kochetov<sup>2</sup>, I.S. Fedotenkov<sup>1</sup>, M.A. Sharia<sup>1</sup>, F.T. Ageev<sup>1</sup>, S.K. Ternovoy<sup>3</sup>
- Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov Federal State Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
- <sup>2</sup> State Educational Institution of Higher Professional Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
- <sup>3</sup> State Educational Institution of Higher Professional Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation

Number of studies shows the ambiguous results of the association of coronary and aortic calcification with the disturbance of bone mineral density (BMD). Objective: to assess the prevalence and severity of coronary and thoracic aortic calcification in postmenopausal women with osteoporosis (compared with the group with normal BMD) and relationship of aortic calcification with it stiffness. Materials: postmenopausal women with osteoporosis risk factors and various cardiovascular risk. Methods: fasting blood analysis, applanation tonometry, dual-energy x-ray absorptiometry and multislice spiral computed tomography. Results: patients with osteoporosis and normal BMD were comparable in the main cardiovascular risk factors, the prevalence and severity of coronary and thoracic aortic calcification. The presence of coronary calcification was significantly associated with older age and with lower values of glomerular filtration rate. The presence and severity of aortic calcification was associated with higher values of the central aortic systolic and pulse pressure. Aortic stiffness was related (trends) with aortic calcification. Conclusions: in our study there was not association of coronary and aortic calcification with the disturbance of bone mineral density in postmenopausal women with various cardiovascular risk.

**Key words:** coronary calcification, aortic calcification, aortic stiffness, osteoporosis.

Формирование кальциевых депозитов в артериальной стенке является широко распространенным процессом, отрицательно влияющим на прогноз пациентов. Кальцинаты встречаются у 50% лиц в возрасте 40-49 лет, частота их выявления возрастает до 80% у лиц в возрасте 60-69 лет [1]. Крупными исследованиями показано, что кальциноз артерий любой локализации (в частности аорты) увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти в 2-4 раза [2, 3]. Одним из механизмов реализации повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений может являться увеличение жесткости сосудистой стенки [4, 5]. Кальцификация артерий имеет общие факторы риска с атеросклерозом, к которым относятся возраст, мужской пол, факт курения, наличие артериальной гипертонии (АГ), дислипидемии, сахарного диабета. К нетрадиционным факторам риска кальциноза относятся гиперкальциемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, низкий уровень витамина D и другие [6]. Процессы кальциноза артерий схожи по этиологии и патогенезу с минерализацией костной ткани [7, 8]. Клиническими исследованиями показано, что у пациентов с выраженным кальцинозом аорты повышен риск развития остеопороза и переломов [9, 10], а прогрессированию кальциноза сопутствует дальнейшая потеря костной ткани [11]. Имеются данные по взаимосвязи между частотой выявления кальциноза коронарных артерий и снижением минеральной плотности костной ткани  $(M\Pi KT)$  [12, 13].

Для выявления кальцинатов в коронарном русле и аорте, а также для исследования стабильности атеросклеротических бляшек широко используется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), которая является высокотехнологичным методом исследования сердечно-сосудистой системы [14].

Целью настоящей работы явилась оценка частоты и выраженности кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у женщин с различным сердечно-сосудистым риском и постменопаузальным остеопорозом, а также взаимосвязи кальциноза аорты с параметрами артериальной жесткости.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

# Место проведения исследования

Научно-диспансерный отдел НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ.

# Характеристика исследования

Исследование открытое, сравнительное.

# Участники исследования

# Критерии включения:

- женщины от 45 до 70 лет;
- период постменопаузы;
- низкий и умеренный риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE (менее 5%);
- наличие факторов риска остеопороза (снижение роста, переломы в анамнезе при низком

# 

**Баринова Ирина Владимировна,** младший научный сотрудник научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. **Адрес:** 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а; **тел.:** 8 (495) 414-68-14

**Бланкова Зоя Николаевна,** к.м.н., младший научный сотрудник научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. **Адрес:** 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

**Кузьмина Алла Евгеньевна,** к.м.н., старший научный сотрудник научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. **Адрес:** 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

**Агеев Фаиль Таипович,** д.м.н., профессор, научный руководитель научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. **Адрес:** 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

**Кочетов Анатолий Глебович,** д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН, заведующий отделом экспериментально-теоретических исследований механизмов поведения и защиты головного мозга при сосудистой патологии НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И. Пирогова. **Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

**Терновой Сергей Константинович,** д.м.н., профессор, академик РАН, заведущий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. **Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; **тел.:** 8 (495) 248-75-07

**Шария Мераб Арчильевич**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела томографии института кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. **Адрес:** Москва, 121552, ул. 3-я Черепковская, 15 а

**Федотенков Игорь Сергеевич,** к.м.н., заведующий кабинетом компьютерной томографии института кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. **Адрес:** Москва, 121552, ул. 3-я Черепковская, 15 а

уровне травмы, перелом шейки бедра у ближайших родственников).

В исследование не включали пациенток с выраженной гиперлипидемией (ОХС более 7,5 ммоль/л), АГ 2—3 степени, ишемической болезнью сердца, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками, доказанным атеросклерозом любой локализации, вторичными причинами остеопороза, сахарным диабетом, принимавшие лекарственные препараты, которые могли повлиять на костный и липидный обмен.

# ОБСЛЕДОВАНИЕ

Пациенткам, помимо стандартного общеклинического обследования, проводили:

- биохимическое исследование крови на селективном анализаторе Architect C8000 (Abbot, USA) с определением общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровня триглицеридов (ТГ), кальция, фосфора, креатинина;
- расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD;
- тест толерантности к глюкозе при повышении уровня глюкозы крови натощак;
- определение содержания 25-гидроксивитамина D - 25(ОН)D и паратиреоидного гормона (ПТГ) в плазме крови определялись на электрохемилюминисцентном анализаторе ELECSYS 2010.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии после комплексного обследования, для уточнения уровня сердечно-сосудистого риска, у пациенток с АГ проведена его повторная оценка [15]. При этом учитывались следующие факторы: возраст старше 65 лет, уровень ОХС более 5,0 ммоль/л, или ЛПНП более 3,0 ммоль/л, или ЛПВП менее 1,2 ммоль/л, или ТГ более 1,7 ммоль/л, факт курения, наличие нарушения толерантности к глюкозе, объем талии более 88 см, уровень глюкозы плазмы натощак 5,6—6,9 ммоль/л.

# Инструментальные исследования

Аппланационная тонометрия для определения параметров центрального давления (систолического в аорте — САД Ао, пульсового в аорте — ПАД Ао, индекса аугментации — AIX@HR, данные получены при регистрации пульсовой волны на сонной артерии) и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СПВкф, прямой способ измерения

дистанции), отражающей жесткость аорты, выполнялась на приборе Sphygmocor (AtcorMedical, Австралия) с использованием высококачественного аппланационного датчика Millar по стандартной методике.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника для определения МПКТ выполнялась на аппарате Hologyc Discovery (США) по стандартной методике. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза [16], если снижение костной массы у пациенток по Т-критерию в любом из исследуемых отделов составляло -2,5 SD и ниже от пиковой костной массы, устанавливался диагноз остеопороза.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для определения уровня кальциевого индекса (КИ) коронарных артерий и грудного отдела аорты проводилась на 64-спиральном компьютерном томографе фирмы Toshiba Aquilion (Япония) с использованием стандартной укладки пациента на базе Отдела томографии НИИ клинической кардио-логии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (руководитель отдела – академик РАН, профессор, д.м.н. Терновой С.К.). Оценка уровня КИ коронарных артерий и грудного отдела аорты проводилась от корня аорты (выше отхождения коронарных артерий) до верхушки сердца по стандартной методике. Расчет кальциевого индекса проводился по методу Агатсона, используя специальное компьютерное обеспечение. У каждого пациента КИ в коронарных артериях и грудном отделе аорты определялся для области кальцинированного участка, если его плотность составляла более 130 НО. КИ, равный 0, свидетельствовал об отсутствии кальциноза аорты и коронарных артерий.

# Статистический анализ

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 18.0. Описательная статистика качественных переменных представлена в виде частот и процентов, непрерывных количественных данных — при нормальном распределении в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала, при ненормальном распределении в виде медианы (Md) и значений нижнего (25%) и верхнего (75%) квантилей (Q). Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова-Смирнова от теоретически нормального распределения Гаусса по значимости был более 0,05. Ассоциации между переменными выявлялись с помощью коэффициента корреля-

ции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок и коэффициента корреляции Спирмана при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Значение вероятности (p) менее 0,05 демонстрировало статистическую достоверность.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 58 женщин с низким и умеренным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE (средний возраст 57,5 лет (95% ДИ 50,0-65,0)), из них АГ I степени установлена у 25 пациенток (43,1%). По результатам комплексного обследования три и более факторов риска ССЗ выявлено у 2 пациенток с АГ (8%), поражение органов-мишеней у 1 пациентки (4%), метаболический синдром - у 8 пациенток (32%). При разделении всех пациенток в соответствии с результатами денситометрии (остеопороз - n = 31, нормальная МПКТ n = 27) на группы установлено, что пациентки с остеопорозом по основным клинико-демографическим параметрам, сердечно-сосудистым факторам риска и основным лабораторным показателям не отличались от женщин с нормальной МПКТ. Средняя длительность периода после наступления менопаузы была статистически значимо выше, а МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра была статистически значимо ниже в группе остеопороза по сравнению с группой женщин, имевших нормальную МПКТ, что соответствует патогенезу заболевания.

На момент включения в исследование пациентки с АГ находились на подобранной стандартной гипотензивной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками, бета-адреноблокаторами, антагонистами рецепторов к ангиотензину II. Частота назначения отдельных групп препаратов статистически значимо не отличалась между группами. Средние уровни офисного систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) находились в пределах целевых значений и статистически значимо не отличались между группами, так же как и уровни центрального систолического и пульсового аортального давления. СПВкф была статистически значимо выше в группе женщин с остеопорозом по сравнению с группой с нормальной МПКТ (табл. 1).

Таблица 1 Клинико-демографические параметры исследуемых групп

Параметр	<b>О</b> стеопороз ( <i>n</i> = 31)		
Возраст, годы	58,4	56,5	
М (95% ДИ)	(51,0-66,0)	(50,0-64,0)	
АГ в анамнезе, п (%)	11 (35,5)	14 (51,9)	
Дислипидемия, п (%)	30 (96,8)	25 (92,6)	
Курение, п (%)	1 (3,2)	3 (11,1)	
Длительность менопаузы, годы	10,00	5,00*	
Md (Q 25; 75)	(6,00; 14,00)	(1,00; 9,00)	
Лабораторные параметры			
ОХС, ммоль/л	6,18	6,12	
М (95% ДИ)	(4,39–7,40)	(4,57-7,34)	
ЛПНП, ммоль/л,	4,03	3,94	
М (95% ДИ)	(2,20-5,36)	(2,64–5,00)	
Глюкоза, ммоль/л,	5,17	5,31	
М (95% ДИ)	(4,45–6,01)	(4,33-6,10)	
СКФ, мл/мин/1,73м²	81,6	81,9	
М (95% ДИ)	(64,0-98,0)	(68,0-102,0)	
ПТГ, пг/мл,	32,4	27,3	
Md (Q 25; 75)	(24,0; 40,0)	(21,4; 41,4)	
25(OH)D, нг/мл	27,2	25,6	
М (95% ДИ)	(12,0-50,0)	(13,0-38,0)	
Офисное артериальное давление			
САД, мм рт. ст.	124,0	126,2	
М (95% ДИ)	(103,0-142,0)	(111,0-142,0)	

Окончание таблицы на стр. 18

Окончание. Начало таблицы на стр. 17

Параметр	Остеопороз ( <i>n</i> = 31)	<b>Нормальная МПКТ (</b> <i>n</i> = 27)
ДАД, мм рт. ст. М (95% ДИ)	77,3 (64,0-90,0)	80,8 (69,0-94,0)
Центральное давление		
САД Ао, мм рт. ст. М (95% ДИ)	118,9 (99,0-143,0)	122,1 (100,0-140,0)
ПАД Ао, мм рт. ст. М (95% ДИ)	42,8 (30,0-64,0)	40,4 (27,0-59,0)
AIX@75HR M (95% ДИ)	32,9 (24,0-42,0)	34,6 (31,0-43,0)
СПВкф, м/сек М (95% ДИ)	11,0 (7,70-14,20)	10,1* (8,50-12,90)
Денситометрия		
МПКТ п/о, г/см <sup>2</sup> М (95% ДИ)	0,728 (0,629-1,034)	1,057* (0,960-1,203)
МПКТ ш/б, г/см² М (95% ДИ)	0,618 (0,521-0,759)	0,852* (0,758-0,985)
Принимаемая терапия		
ИАПФ, n (%)	8 (25,8)	9 (33,3)
APA, n (%)	2 (6,5)	4 (14,8)
β-блокатор, <i>п</i> (%)	0	2 (7,4)
Антагонисты кальция, п (%)	1 (3,2)	0
Диуретики, <i>п</i> (%)	1 (3,2)	4 (14,8)

**Примечание:** \* p < 0.05 — по сравнению с группой «остеопороза».

МСКТ коронарных артерий проведена у 51 женщины (21 женщина с нормальной МПКТ и 30 с остеопорозом). МСКТ грудного отдела аорты проведена у 49 пациенток (19 — с нормальной МПКТ и 30 с остеопорозом). Не выявлено статистически значимой разницы по частоте и выраженности кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты между группами остеопороза и нормальной МПКТ (*табл. 2*).

Сравнительный анализ показал, что пациентки с наличием кальциноза коронарных артерий были

статистически значимо старше, имели меньшие значения СКФ и тенденцию к большим значениям уровня 25(OH)D (*maбл. 3*).

Те же факторы влияли и на выраженность коронарной кальцификации (для возраста r=0.35 (p=0.01); для СКФ r=-0.31 (p=0.03); для 25(OH)D r=0.28 (p=0.08)).

Анализ частоты выявляемости кальцинатов в коронарных артериях в зависимости от возраста показал, что у женщин в возрасте 60— 65 лет частота выявления кальцинатов в коронарных артериях

Таблица 2

Частота выявления и выраженность кальциноза коронарных артерий и аорты в зависимости от наличия остеопороза

Параметр	Остеопороз	Нормальная МПКТ	р
Кальциноз коронарных артерий			
Частота, <i>п</i> (%)	3 (10)	6 (29)	NS
КИ	Md (min; max) 0 (0; 89,0)	Md (Q25; 75%) 0 (0; 2,0)	NS
Кальциноз грудного отдела аорты	·		
Частота, <i>п</i> (%)	16 (53)	7 (37)	NS
КИ, Md (Q25; 75)	10,5 (0,0; 143,0)	0 (0,0; 125,0)	NS
		1	

Таблица 3 Сравнительный анализ пациенток с наличием и отсутствием кальциноза коронарных артерий

Параметр	Кальциноз «+» ( <i>n</i> = 9)	Кальциноз «-» (n = 42)	р
Возраст, годы, М (95% ДИ)	61,8 (50,0-68,0)	56,6 (50,0-65,0)	0,008
СКФ, мл/мин/1,73 м², М (95% ДИ)	74,0 (61,0-95,0)	83,8 (68,0-98,0)	0,021
25(ОН)D, нг/мл, М (95% ДИ)	32,0 (13,0-50,0)	25,4 (12,0-43,0)	0,07

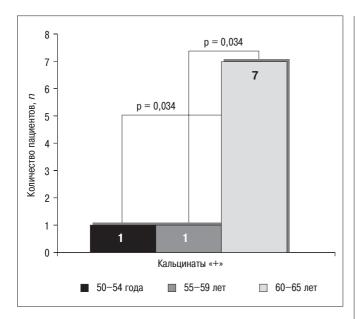


Рисунок 1. Частота выявления кальцинатов в коронарных артериях в зависимости от возраста

достоверно выше по сравнению с более молодыми пациентками ( $puc.\ I$ ).

Сравнительный анализ показал, что пациентки с наличием кальциноза грудного отдела аорты имели статистически значимо большие значения уровней центрального аортального систолического и пульсового давления, индекса аугментации. Отмечалась тенденция к повышению артериальной жесткости у пациенток с кальцинозом грудного от-

дела аорты по сравнению с пациентками с отсутствием кальциноза (maбл. 4).

Те же факторы влияли на выраженность кальциноза аорты (для САД Ао r=0.29, p=0.04; для ПАД Ао r=0.29, p=0.04; для AIх Ао r=0.30, p=0.03, для СПВкф r=0.25, p=0.09).

# ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе отмечалась небольшая распространенность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты в исследуемых группах пациенток, что, вероятно, связано с низкой распространенностью и небольшой выраженностью основных факторов риска атеросклероза, а также средним возрастом испытуемых. Не выявлено статистически значимых отличий в частоте и выраженности кальциноза грудного отдела аорты и коронарных артерий между группами остеопороза и нормальной МПКТ.

В литературе имеется большое количество работ по изучению кальциноза аорты и коронарных артерий у пациентов с нарушением минерального обмена костной ткани. Часть из них посвящена изучению взаимосвязи риска переломов с кальцинозом аорты и коронарных артерий, и наоборот, а также прогрессированию кальциноза аорты при снижении МПКТ в проспективных наблюдениях, однако эти параметры не входили в задачи нашего исследования. Некоторые исследования подтвердили взаи-

Таблица 4 Сравнительный анализ пациенток с наличием и отсутствием кальциноза грудного отдела аорты

Параметр	Кальциноз «+» (n = 23)	Кальциноз «-» (n = 26)	р
САД Ао, мм рт. ст., М (95% ДИ)	124,3 (111,0-146,0)	115,6 (97,0-140,0)	0,044
ПАД Ао, мм рт. ст., М (95% ДИ)	46,2 (30,0-64,0)	38,0 (27,0-54,0)	0,045
СПВкф, м/сек, М (95% ДИ)	11,06 (9,30-14,20)	10,28 (8,00-11,90)	0,088
Alx Ao, M (95% ДИ)	35,0 (27,0-42,0)	31,3 (24,0-39,0)	0,035

мосвязь между кальцинозом коронарных артерий и МПКТ [12, 13, 17, 18], однако по сравнению с нашим исследованием имеются отличия в исходной характеристике исследуемых групп и используемых диагностических методиках. Необходимо отметить, что некоторые работы не подтвердили такой взаимосвязи [19, 20], а основными факторами, влияющими на частоту кальциноза коронарных артерий, являлись возраст, наличие АГ и мужской пол.

В нашем исследовании показано, что основными факторами, влияющими на частоту и выраженность кальциноза коронарных артерий, являлись возраст и скорость клубочковой фильтрации. Возраст является традиционным фактором риска атеросклероза и отложения кальциевых депозитов в сосудистой стенке, его отрицательное влияние на частоту и выраженность кальциноза коронарных артерий и аорты доказано во многих исследованиях [21]. Заслуживают внимания результаты по взаимосвязи частоты и выраженности кальциноза коронарных артерий с уровнем скорости клубочковой фильтрации, что согласуется с проведенными ранее исследованиями. Механизмы влияния функции почек на процессы атеро- и артериосклероза хорошо изучены [22]. Хронические заболевания почек являются широко распространенными и приводят к увеличению частоты сердечно-сосудистых событий. Взаимосвязь между ССЗ и заболеваниями почек присутствует уже на начальных стадиях болезни (ХБП 2-3 степени). Факторами, дополнительно увеличивающими риск ССЗ при ХБП, являются нарушение минерального обмена (гиперфосфатемия, дефицит витамина D, гиперпаратиреоз), анемия, активация симпатического тонуса, воспаление и окислительный стресс. К процессам артериального ремоделирования при ХБП относят кальцификацию, а также изменение компонентов сосудистой стенки, связанные с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелина-1, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса [23]. В исследовании CRIC показано, что имеется достоверная взаимосвязь между уровнем СКФ и коронарным кальцинозом независимо от других факторов риска [24]. В гистологических исследованиях показано, что у пациентов с ХПН отложение кальциевых депозитов происходит как в интиме, так и в медии сосудистой стенки, причем отмечается большая выраженность инфильтрации макрофагами кальциноза, экспрессии С-реактивного белка.

В нашем исследовании отмечалась тенденция к большим уровням 25(OH)D у пациенток с наличием кальциноза коронарных артерий по сравнению

с группой, у которой кальциноз отсутствовал. Проведенными ранее исследованиями показано, что концентрация в сыворотке крови витамина D отрицательно коррелирует с интенсивностью коронарной кальцификации [25], что отличается от полученных нами результатов (выявлена тенденция к прямой взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и частотой и интенсивностью коронарной кальцификации). Необходимо отметить отличия нашего исследования в половой принадлежности испытуемых, в используемых методиках обследования. Витамин D играет ключевую роль в кальциевом гомео-стазе, является стероидным гормоном и в наибольшей степени влияет на кишечную абсорбцию кальция и фосфора и дифференцировку как остеокластов, так и остеобластов, действуя через систему RANKL/RANK/остеопротегерина и макрофагального колониестимулирующего Таким образом, он может стимулировать как формирование, так и резорбцию костной ткани. В экспериментальных исследованиях доказано, что гладкомышечные клетки сосудов обладают рецепторами к витамину D. Выявлено, что кальцитриол может как подавлять, так и стимулировать кальцификацию клеток сосудистой стенки посредством различных механизмов [26, 27]. Таким образом, полученные результаты требуют дальнейшего изучения и проведения более крупных исследований.

В нашей работе факторами, влияющими на частоту и выраженность кальциноза аорты, являлись уровни центрального систолического и пульсового давления, а влияние СПВкф выявлено на уровне тенденций. Анализ исследований, посвященных изучению взаимосвязи кальциноза аорты с МПКТ, показал неоднозначные результаты. Крупное исследование здоровых постменопаузальных женщин (n = 2662, PERF study) показало, что кальцификация аорты ассоциирована с меньшими значениями МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра [28]. Менее крупные исследования показали, что пациенты с кальцификацией аорты имеют статистически значимо меньшие значения МПКТ различных локализаций по сравнению группой контроля [13]. Необходимо отметить, что по сравнению с нашим исследованием средний возраст испытуемых и частота выявления кальциноза аорты были больше. В других исследованиях [29] МПКТ не ассоциировалась с выраженностью кальциноза аорты. Таким образом, в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о взаимосвязи между выраженностью и частотой кальциноза аорты и коронарных артерий и МПКТ в результате гетерогенности проведенных ранее исследований. Интересной является выявленная взаимосвязь параметров центрального аортального давления (систолического и пульсового) с наличием кальциноза аорты. Нами не найдено прямых исследований по изучению такой взаимосвязи, однако она имеет теоретическое обоснование. Главными компонентами сосудистой стенки, регулирующими сосудистую ригидность, являются эластин, коллаген и гладкомышечные клетки. С возрастом наблюдается прогрессивное разрушение эластических волокон сосудистой стенки, что приводит к вовлечению коллагеновых волокон в растяжение в ответ на стресс и увеличению жесткости сосудистой стенки. В результате, увеличение центрального систолического давления усиливает дегенеративные процессы и циклическое напряжение сосудистой стенки, приводя к развитию замкнутого круга. Кроме того, доказано, что параметры центрального давления коррелируют с показателями эндотелиальной дисфункции, что может способствовать формированию атеромы. Результаты нашего исследования показывают, что параметры центрального давления могут играть важную роль в патогенезе артериального повреждения и требуют дальнейшего изучения.

В нашей работе жесткость аорты была статистически значимо выше в группе остеопороза по сравнению с группой нормальной МПКТ, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [30]. Также выявлена тенденция к взаимосвязи между параметрами жесткости аорты и ее кальцификацией. При этом в настоящее время доказано, что отложение кальциевых депозитов в аорте приводит к увеличению ее жесткости [31].

Результаты нашей работы не выявили взаимо-связи кальциноза аорты и коронарных артерий с такими традиционными факторами риска, как курение, уровень липидов, кальций сыворотки крови. Дислипидемия выявлена у большинства пациенток, что, возможно, нивелировало влияние этого фактора на исследуемые параметры. Отсутствие влияния курения, вероятно, связано с его низкой распространенностью в проведенном исследовании.

Согласно результатам ранее проведенных исследований у пациентов с остеопорозом, нами предполагалось увидеть зависимость частоты и выраженности артериального кальциноза от выраженности нарушения МПКТ. Однако в исследуемой группе больных (женщины в периоде постменопаузы с АГ I степени (43%) и дислипидемией) такой взаимосвязи не было выявлено. При этом жесткость артерий, показатель, также зависящий от минерального обмена костной ткани, был взаимосвязан (на уровне тенденций) с частотой кальциноза аорты у данной категории женщин.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у женщин с различным сердечно-сосудистым риском и постменопаузальным остеопорозом статистически значимо не отличались по сравнению с женщинами с нормальной МПКТ. Наличие кальциноза коронарных артерий статистически значимо ассоциировано с более старшим возрастом, а также с более низкими значениями скорости клубочковой фильтрации. Наличие и выраженность кальциноза аорты ассоциированы с большими значениями центрального систолического и пульсового давления, индекса аугментации.

# ЛИТЕРАТУРА

- Hoff J.A., Chomka E.V., Krainik A.J., et al. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. Am J Cardiol. 2001; 87(12): 1335-9.
- Rennenberg R.J., Kessels A.G., Schurgers L.J., et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. Vasc Health Risk Manag. 2009; 5(1): 185–97.
- 3. Bastos Goncalves F., Voûte M.T., Hoeks S.E., et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. Heart. 2012; 98(13): 988–94.
- 4. Safar M.E., Frohlich E.D. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. Adv Cardiol. Basel, Karger. 2007; vol 44: 125–38.
- Dao H.H., Essalihi R., Bouvet C., Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. Cardiovasc Res. 2005; 1; 66(2): 307–17.
- 6. Терновой С.К., Федотенков И.С. МСКТ сердца. М.: Геотар медиа, 2010: 17–20.
- 7. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. Endocr Rev. 2004; 25 (4): 629–72.
- 8. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. QJM. 2005; 98(7): 467–84.
- Naves M., Rodríguez-García M., Díaz-López J.B., et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. Osteoporos Int. 2008; 19 (8): 1161–6.
- 10. Szulc P., Kiel D.P., Delmas P.D. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MI-NOS study. J Bone Miner Res. 2008; 23 (1): 95–102.

- 11. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. Calcif Tissue Int. 2001; 68 (5): 271–6.
- 12. Barengolts E.I., Berman M., Kukreja S.C., et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic post-menopausal women. Calcif Tissue Int. 1998; 62 (3): 209–13.
- Hyder J.A., Allison M.A., Wong N., et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. Am J Epidemiol. 2009; 15; 169(2): 186–94.
- 14. Терновой С.К., Веселова Т.Н. Выявление нестабильных бляшек в коронарных артериях с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. REJR. 2014; 4(1): 7–13.
- 15. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
- 16. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. М.: Геотар-Медиа, 2009.
- 17. Choi S.H., An J.H., Lim S., et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre- and postmenopausal women. Clin Endocrinol (0xf). 2009; 71(5): 644–51.
- 18. Jensky N.E., Hyder J.A., Allison M.A., et al. The association of bone density and calcified atherosclerosis is stronger in women without dyslipidemia: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Bone Miner Res. 2011; 26(11): 2702–9.
- 19. Kim K.I., Suh J.W., Choi S.Y., et al. Is reduced bone mineral densi-ty independently associated with coronary artery calcification in subjects older than 50 years? J Bone Miner Metab. 2011; 29(3): 369–76.
- Lin T., Liu J.C., Chang L.Y., Shen C.W. Association between coronary artery calcification using low-dose MDCT coronary angiography and bone mineral density in middle-aged men and women. Osteoporos Int. 2011; 22(2): 627–34.
- 21. Odink A.E., van der Lugt A., Hofman A., et al. Risk factors for coronary, aortic arch and carotid calcification; The Rotterdam Study. J Hum Hypertens. 2010; 24(2): 86–92.
- 22. Briet M., Burns K.D. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. Clin Sci (Lond). 2012; 123(7): 399–416.
- 23. London G.M. Soft bone hard arteries: a link? Kidney Blood Press Res. 2011; 34(4): 203–8.
- 24. Budoff M.J., Rader D.J., Reilly MP, et al. CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis. 2011; 58(4): 519–26.
- 25. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L., et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. Circulation. 1997; 16; 96(6): 1755–60.

- Rajasree S., Umashankar P.R., Lal A.V., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. Life Sci. 2002; 1; 70(15): 1777–88.
- 27. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация. Нефрология и диализ. 2009; 11(4): 276–91.
- Bagger Y.Z., Tankó L.B., Alexandersen P., et al. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. J Intern Med. 2006; 259 (6): 598–605.
- 29. Flipon E., Liabeuf S., Fardellone P., et al. Is vascular calcification associated with bone mineral density and osteoporotic fractures in ambulatory, elderly women? Osteoporos Int. 2012 May; 23(5): 1533–9.
- 30. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Митрохина Т.В., и соавт. Сопоставление маркеров атеросклероза с развитием остеопороза у женщин с хирургической менопаузой. Проблемы женского здоровья. 2010; 3(5): 18–22.
- 31. McEniery C.M., McDonnell B.J., So A., et al. Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. Hypertension. 2009; 53(3): 524–31.

#### REFERENCES

- Hoff J.A., Chomka E.V., Krainik A.J., et al. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. Am J Cardiol. 2001; 87(12): 1335-9.
- Rennenberg R.J., Kessels A.G., Schurgers L.J., et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. Vasc Health Risk Manag. 2009; 5(1): 185–97.
- 3. Bastos Goncalves F., Voûte M.T., Hoeks S.E., et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. Heart. 2012; 98(13): 988–94.
- 4. Safar M.E., Frohlich E.D. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. Adv Cardiol. Basel, Karger. 2007; vol 44: 125–38.
- Dao H.H., Essalihi R., Bouvet C., Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. Cardiovasc Res. 2005; 1; 66(2): 307–17.
- 6. Ternovoy S.K., Fedotenkov I.S. MDCT of the heart. Geotar-Media. Moscow. 2010: 17–20.
- 7. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. Endocr Rev. 2004; 25 (4): 629–72.
- 8. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. QJM. 2005; 98(7): 467–84.

- 9. Naves M., Rodríguez-García M., Díaz-López J.B., et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. Osteoporos Int. 2008; 19 (8): 1161–6.
- 10. Szulc P., Kiel D.P., Delmas P.D. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MI-NOS study. J Bone Miner Res. 2008; 23 (1): 95–102.
- 11. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. Calcif Tissue Int. 2001; 68 (5): 271–6.
- 12. Barengolts E.I., Berman M., Kukreja S.C., et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic post-menopausal women. Calcif Tissue Int. 1998; 62 (3): 209–13.
- 13. Hyder J.A., Allison M.A., Wong N., et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. Am J Epidemiol. 2009; 15; 169(2): 186–94.
- 14. Ternovoy S.K., Veselova T.N. MDCT in detection of unstable coronary plaques. REJR. 2014; 4(1): 7–13.
- 15. Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. System Hypertension. 2010; 3: 5–26.
- Lesniak O.M., Benevolenskaia L.I. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Geotar-Media. Moscow. 2009: 43.
- 17. Choi S.H., An J.H., Lim S., et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre– and postmenopausal women. Clin Endocrinol (0xf). 2009; 71(5): 644–51.
- 18. Jensky N.E., Hyder J.A., Allison M.A., et al. The association of bone density and calcified atherosclerosis is stronger in women without dyslipidemia: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Bone Miner Res. 2011; 26(11): 2702–9.
- 19. Kim K.I., Suh J.W., Choi S.Y., et al. Is reduced bone mineral density independently associated with coronary artery calcification in subjects older than 50 years? J Bone Miner Metab. 2011; 29(3): 369–76.
- 20. Lin T., Liu J.C., Chang L.Y., Shen C.W. Association between coronary artery calcification using low-dose MDCT coronary

- angiography and bone mineral density in middle-aged men and women. Osteoporos Int. 2011; 22(2): 627–34.
- 21. Odink A.E., van der Lugt A., Hofman A., et al. Risk factors for coronary, aortic arch and carotid calcification; The Rotterdam Study. J Hum Hypertens. 2010; 24(2): 86–92.
- 22. Briet M., Burns K.D. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. Clin Sci (Lond). 2012; 123(7): 399–416.
- 23. London G.M. Soft bone hard arteries: a link? Kidney Blood Press Res. 2011; 34(4): 203–8.
- 24. Budoff M.J., Rader D.J., Reilly M.P., et al. CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis. 2011; 58(4): 519–26.
- 25. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L., et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. Circulation. 1997; 16; 96(6): 1755–60.
- Rajasree S., Umashankar P.R., Lal A.V., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. Life Sci. 2002; 1; 70(15): 1777–88.
- Zemchenkov A.Yu., Gerasimchiuk R.P. Vitamin D Receptor Activators and Vascular Calcification Review. Nephrology and dialysis. 2009; 4 (11): 276–91.
- Bagger Y.Z., Tankó L.B., Alexandersen P., et al. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. J Intern Med. 2006; 259 (6): 598–605.
- 29. Flipon E., Liabeuf S., Fardellone P., et al. Is vascular calcification associated with bone mineral density and osteoporotic fractures in ambulatory, elderly women? Osteoporos Int. 2012 May; 23(5): 1533–9.
- 30. Maychyk Ye.Yu., Yureneva S.V., Mitrokhina T.V., Voyevodina I.V., Moiseyenko S.V., Sapunova D.A., Kuznetsov S.Yu. Comparison of atherosclerosis markers with development of osteoporosis in women with surgical menopause. Problems of women health. 2010; 5(3): 18–22.
- McEniery C.M., McDonnell B.J., So A., et al. Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. Hypertension. 2009; 53(3): 524–31.

Статья поступила 30.08.2014. Принята к печати 15.12.2014.

# ОЦЕНКА БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С КАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ Х МЕТОДОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОЦИЦЕПТИВНОГО ФЛЕКСОРНОГО РЕФЛЕКСА

В.Б. Петрова<sup>1</sup>, С.А. Болдуева<sup>1</sup>, А.Б. Петрова<sup>1</sup>, О.В. Захарова<sup>1</sup>, Н.В. Ефимов<sup>2</sup>, Н.Ю. Александров<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;
- <sup>2</sup> Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** женщины, кардиальный синдром X, микроваскулярная стенокардия, боль, ноцицептивный флексорный рефлекс.

# Assessment of pain sensitivity in patients with cardiac syndrome X by determining the nociceptive flexor reflex

V.B. Petrova<sup>1</sup>, S.A. Boldueva<sup>1</sup>, A.B. Petrova<sup>1</sup>, O.V. Zaharova<sup>1</sup>, N.V. Efimov<sup>2</sup>, N.Y. Aleksandrov<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Northwestern State Medical University named after II Mechnikov, Saint Petersburg;
- <sup>2</sup> Non-state health care facility «Road Hospital Open Joint Stock Company» Russian Railways », St. Petersburg

Cardiac syndrome X (CSX) is typically seen in women (80-90% of all cases). The pathogenesis of this disease is still disputed. Here we present the first study which evaluated sensitivity to pain in patients with CSX as assessed by nociceptive flexion reflex. **Objective:** To study the sensitivity to pain in patients with CSX as assessed by nociceptive flexion reflex (NFR). **Materials and Methods:** The study involved 45 patients with a diagnosis of CSX confirmed by positron emission tomography. Comparison groups were the following: 40 patients with angina, 42 patients with silent myocardial ischemia, and 31 healthy individuals. NFR testing was performed in all patients to obtain objective data on pain threshold (PT), the reflex threshold (RT), and the ratio of ratio of thresholds (PT/RT). **Results:** PT (9,5  $\pm$  0,59 mA), RT (12,1  $\pm$  0,58 mA) and the ratio PT / RT (0.78  $\pm$  0,02 mA) were significantly lower (p < 0.0001) in patients with CSX compared with comparison groups. The following values of PT, RT and PT / RT were observed in the groups of comparison, respectively: patients with angina 13,8  $\pm$  0,31 mA, 14,8  $\pm$  0,33 mA, 0,94  $\pm$  0,01 mA; patients with myocardial silent ischemia 24,9  $\pm$  0,99 mA, 22,9  $\pm$  0,79 mA, 1,2  $\pm$  0,02 mA; healthy individuals 14,8  $\pm$  0,71 mA; 15,9  $\pm$  0,71 mA; 0,94  $\pm$  0,01 mA. **Conclusion:** The decrease of the nociceptive flexor reflex threshold in patients with CSX indicates the presence of impairment of nociception which might be an important mechanism in the pathogenesis of this disease.

Key words: women, cardiac X syndrome, microvascular angina pectoris, pain, nociceptive flexion reflex.

# 

**Петрова Виктория Борисовна,** аспирант факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. **Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; **тел.:** (812) 545-32-53

**Болдуева Светлана Афанасьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. **Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Петрова Алина Борисовна**, врач-невролог клиники Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова. **Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Захарова Ольга Владимировна**, аспирант кафедры факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. **Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Ефимов Николай Владимирович**, д.м.н., директор Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница открытого акционерного общества «Российские железные дороги». **Адрес:** 195271, Санкт-Петербург, пр. Мечникова, 27

**Александров Николай Юрьевич,** к.м.н., доцент кафедры функциональной диагностики СЗГМУ им. И.И. Мечникова. **Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Кардиальный синдром X (КСХ) является формой ишемической болезни сердца (ИБС) и диагностируется у пациентов с болями в грудной клетке ангинозного характера, положительными нагрузочными тестами и ангиографически малоизмененными эпикардиальными коронарными артериями при отсутствии данных в пользу их спазма [1]. В последние годы для подтверждения этого диагноза требуется проведение не только коронарографии и стресс-тестов, но также методов, доказывающих снижение коронарного резерва: стресс-сцинтиграфия миокарда, внутрикоронарная допплерометрия, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография, контрастная эхокардиография [2].

Данная патология наиболее часто встречается у женщин в период пери- и менопаузы, составляя 80-90% всех случаев КСХ. До последнего времени остается открытым вопрос о механизмах и патогенезе кардиального синдрома Х. При обобщении данных литературы на эту тему можно выделить две основные патогенетические гипотезы заболевания: ишемическая и болевая, которые нередко противопоставляются. Согласно первой гипотезе, ишемия миокарда при КСХ возникает вследствие снижения вазодилататорного резерва микроваскулярного сосудистого русла в миокарде. Следует отметить, что к настоящему времени накопилось много доказательств наличия у пациентов с КСХ нарушений перфузии миокарда и снижения коронарного резерва за счет нарушения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой коронарной вазодилатации преартериол и артериол [3-6], в связи с чем все чаще данную патологию называют микроваскулярной стенокардией. Однако не все исследователи подтверждают микроваскулярную дисфункцию и выявляют ишемию миокарда, в том числе - метаболические маркеры ишемии при проведении стресс-тестов у больных с КСХ [4, 7]. Вместе с тем, довольно часто при КСХ описываются нарушения восприятии боли. Еще в 1988 г. Shapiro L.M. и соавт. [8] обнаружили, что обычно безболезненные стимулы (внутрисердечная катетеризация и внутрисердечное введение физиологического раствора) пациентами с КСХ воспринимаются как очень болезненные. Позднее ряд исследователей у больных с КСХ выявили выраженную болевую реакцию на внутривенное и внутрикоронарное введение аденозина [9], адреналина и добутамина [10-12], а также - на внутрисердечную стимуляцию [13], чего не наблюдалось у пациентов с типичной стенокардией и у здоровых добровольцев. Кроме того, у пациентов с КСХ была обнаружена повышенная чувствительность к периферической электрической и тепловой кожной стимуляции [14, 15].

В 1994 г. было проведено рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности лечения пациентов с КСХ имипрамином (трициклический антидепрессант с висцеральными обезболивающими свойствами) [16], которое продемонстрировало существенное снижение болевого синдрома у обследованных и поддержало «болевую теорию» КСХ.

Наконец, относительно недавно появились данные об изменении перцепции боли на уровне центральной нервной системы при KCX. Rosen S. D. и соавт. [17] в 2002 г. обнаружили при добутаминовом стресс-тесте избирательное увеличение регионального мозгового кровотока в области островка (insula), который залегает в глубоких отделах сильвиевой борозды (right anterior insular cortex) у больных КСХ, чего не наблюдалось в контрольной группе пациентов с ангинозными болями атеросклеротического происхождения. Авторы предположили, что у пациентов с КСХ имеется нерегулируемая передача ноцицептивных стимулов к коре, обусловленная «неэффективной работой ворот таламуса», которые пропускают болевые стимулы от внутренних органов [17]. Так появилась точка зрения, что данный синдром имеет не кардиальную, а кортикальную природу. Однако следует отметить, что нарушения болевой чувствительности также подтверждались не у всех пациентов с микроваскулярной стенокардией, при этом использовались самые разнообразные методы изучения перцепции боли [18].

Таким образом, в настоящий момент так и не получены однозначные ответы на вопрос, имеются ли и чем объясняются нарушения ноцицептивной чувствительности при КСХ. Вероятно, основная причина разногласий заключается в том, что диагноз КСХ подтверждался далеко не во всех исследованиях, поэтому под маской данной патологии могли оказаться больные с кардиалгиями неишемического характера.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение порога болевой чувствительности у пациентов с кардиальным синдромом X методом определения ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР).

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Место проведения:** кафедра факультетской терапии и кафедра функциональной диагностики СЗГМУ им. И.И. Мечникова. **Дизайн исследования:** открытое проспективное нерандомизирован-

ное. Данное исследование включало 2 этапа. Первый этап заключался в подтверждении диагноза микроваскулярной стенокардии. Для этого отбирались пациенты с болями в грудной клетке ангинозного характера, которым проводился нагрузочный тест на тредмилле или стресс-ЭХОКГ, при положительных результатах которых выполнялась коронарография. В случае выявления неизмененных КА пациентам проводилась перфузионная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармацевтическим препаратом «Рубидия хлорид, 82Rb из генератора» (82Rb-хлорид) в покое, а также при пробе с аденозином и холодовом тесте. При выявлении нарушений перфузии миокарда и снижении микроваскулярного коронарного резерва верифицировался диагноз КСХ. На втором этапе всем больным с КСХ и в группах сравнения проводилась оценка порога боли при помощи НФР.

# Участники исследования

Всего обследовано 159 человек, из них 128 пациентов с ИБС и 31 здоровый доброволец (группа контроля). В таблице 1 представлено распределение обследованных по полу и возрасту. Пациенты с ИБС были представлены тремя группами: больные с КСХ — 45 человек (основная группа), больные со стенокардией вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий — 40 человек (группа сравнения 1), больные с диагнозом безболевой ишемии миокарда (БИМ) — 42 человека (группа сравнения 2).

Как было указано, диагноз КСХ ставился при наличии болевого синдрома в грудной клетке, положительного результата теста с физической нагрузкой (тредмил, стресс-ЭХОКГ), ангиографически неизмененных коронарных артерий, а также нарушений перфузии миокарда и снижения коронарного резерва при ПЭТ с диагностическими пробами. Методика ПЭТ подробно описана нами ранее [19].

Мы довольно строго подошли к критериям исключения из исследования, чтобы в группу КСХ не попали больные с кардиалгиями, а также вторичной микроваскулярной стенокардией, например, вследствие аортального стеноза и др. Критериями исключения из исследования были: сахарный диабет, клапанные пороки, кардиомиопатии, гипертоническая болезнь II—III стадии, гипертрофия левого желудочка любой этиологии, ожирение II—III степени, мышечные мостики по данным коронарографии, незначимые стенозы коронарных артерий, системные заболевания соединительной ткани, болезни накопления (амилоидоз, гемохроматоз и др.). Из исследования исключались также пациенты с XCH III—IV функциональными классами, обострением хронических заболеваний, наличием люмбоишалгий и других полинейропатий.

Все пациенты перед исследованием были осмотрены неврологом для исключения невропатии нижних конечностей.

В 1-ю группу сравнении включались пациенты со стенокардией напряжения II—III ф.кл., положительными результатами теста с физической нагрузкой и данными коронарографии (КАГ): окклюзия или стенозирование как минимум одной коронарной артерии более 75%. Во 2-ю группу сравнения (безболевая форма ишемии миокарда) включались пациенты без болевого синдрома, но с положительными результатами теста с физической нагрузкой и данными КАГ — окклюзия или стенозирование, как минимум одной коронарной артерии более 75%.

Группа КСХ и группа пациентов со стенокардией вследствие атеросклероза коронарных артерий были сопоставимы по возрасту и полу. Различия по полу в основной группе (КСХ) и группе сравнения 2 (БИМ) соответствуют гендерной структуре в популяции больных БИМ.

# Оценка болевой чувствительности

Метод регистрации НФР широко используется для изучения патофизиологии различных клинических синдромов и в экспериментальных работах [20], но не изучался ранее при КСХ. НФР относится к группе защитных рефлексов и позволяет объ-

Таблица 1

Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Группы Количество больных Средний возраст  $(M \pm m)$ Пол женщины мужчины **KCX** 45  $58,02 \pm 1,15$ 11 40  $56,3 \pm 0,92$ 28 12 Стенокардия 17 БИМ 42  $59,6 \pm 1,3$ 25 Здоровые 31  $33,1 \pm 1,45$ 16 15

**Примечание:** «КСХ» — пациенты с кардиальным синдромом X; «стенокардия» — пациенты со стенокардией на фоне атеросклероза коронарных артерий; «БИМ» — пациенты с безболевой формой ишемии миокарда; «здоровые» — здоровые добровольцы.

ективно и количественно оценить порог боли у человека, так как доказана прямая связь между порогом субъективного восприятия боли и порогом возникновения этого рефлекса — сокращения мышцы [21].

Исследование НФР осуществлялось на аппаратуре экспертного класса Nicolet VikingSelect (Nicolet Biomedical, США). Для уменьшения эмоционального напряжения все испытуемые были проинформированы об условиях исследования. Для максимального расслабления ног исследование проводилось лежа на животе со свисающими стопами так, чтобы стопы в голеностопном суставе находились под углом 90°. Стимулирующие электроды располагали позади латеральной лодыжки или несколько ниже по ходу малоберцового нерва, на расстоянии 2 см друг от друга, катод – проксимальнее, анод – дистальнее. Регистрирующие электроды помещались: катод на брюшке m. biceps femoris capitis brevis, анод – на сухожилии этой мышцы. Заземляющий электрод находился на середине между стимулирующими и регистрирующими электродами. В качестве стимула использовались тренд (пачки) стимулов общей длительностью 20 мс, с внутренней частотой 300 Гц и длительностью каждого стимула 0,5 мс. Во избежание габитуации (привыкания) пачки стимулов подавались в нерегулярном порядке. Исследование начинали с подачи стимулов малой интенсивности, постепенно ее увеличивая, и наблюдали за появлением мышечных ответов. При появлении ответа фиксировали порог рефлекса (ПР), т.е. величину электрического тока, при которой он появился. Также фиксировали порог субъективной боли (ПБ), т.е. величину электрического стимула, при которой пациент впервые указывал на появление локализованной острой боли в области расположения стимулирующих электродов. Для точного определения соотношения между болью и порогом рефлекса вычисляли коэффициент ПБ/ПР, который у здоровых равен 0.9-1.0 [20, 21].

Статистическая обработка материалов исследования проводилась при помощи программ MS Excel 2010 и SPSS 21.0 с расчетом относительных и средних величин, выявлением корреляционных связей и оценкой достоверности. Для анализа достоверности межгрупповых отличий использовался критерий Манна-Уитни. При проведении корреляционного анализа вычисляли коэффициент ранговой корреляции по методу множественных сравнений Шеффе (модификация t-критерия Стьюдента). Групповая статистика анализировалась с расчетом средних величин (М), стандартной ошибки среднего и стандартного отклонения (м).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Все исследуемые коэффициенты у контрольной группы здоровых добровольцев соответствовали нормальным значениям.

При исследовании НФР у пациентов с КСХ по группе в целом были выявлены снижение порога боли, порога рефлекса и соотношения ПБ/ПР по сравнению с нормальными значениями (mаблица 2). ПБ у пациентов группы КСХ оказался ниже (статистически достоверно) при сопоставлении с группой стенокардии, группой БИМ и группой здоровых добровольцев (p < 0,0001; p < 0,0001 соответственно). ПР у больных с КСХ (mаблица 2) также оказался достоверно ниже при сопоставлении с группой стенокардии, группой БИМ и группой здоровых добровольцев (p < 0,02; p < 0,0001; p < 0,001 соответственно). Ноцицептивные нарушения в группе КСХ выявлялись в 88,9 % случаев.

Между группой здоровых добровольцев и группой стенокардии вследствие атеросклероза коронарных артерий статистически достоверных разли-

Таблица 2 Показатели ноцицептивного флексорного рефлекса у обследованных групп ( $M\pm m$ )

Группа	<b>З</b> доровые $n=31$	KCX n = 45	P	Стенокардия n = 40	P	<i>P</i> 1	БИМ n = 42	P	<i>P</i> 1	<b>P</b> 2
Порог боли, мА	14,8 ± 0,71	9,5 ± 0,58	<0,0001	13,8 ± 0,31	нд	<0,0001	24,9 ± 0,99	<0,001	<0,0001	<0,0001
Порог рефлекса, мА	15,9 ± 0,71	12,1 ± 0,58	<0,001	14,8 ± 0,33	нд	<0,001	22,9 ± 0,79	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Соотношение ПБ/ПР	0,94 ± 0,01	0,78 ± 0,02	<0,0001	0,94 ± 0,01	нд	<0,0001	1,2 ± 0,02	<0,0001	<0,0001	<0,0001

**Примечание:** P — достоверность различий по сравнению с группой здоровых лиц, P1 — по сравнению с пациентами KCX, P2 — по сравнению с группой стенокардией, нд — разница между группами недостоверна (p > 0,1).

чий по показателям НФР не было найдено (maбли-  $\mu a 2$ ).

Выявлено достоверное повышение (p < 0,0001) показателей ПБ, ПР и соотношения ПБ/ПР в группе пациентов с БИМ (*таблица 2*) по сравнению с аналогичными показателями в других группах (здоровые добровольцы, пациенты со стенокардией и пациенты с КСХ). Оказалось, что в этой группе значения ПР были меньше по значению, чем ПБ, то есть мышечный ответ возникал раньше появления субъективного ощущения боли.

У пациентов с КСХ не было обнаружено различий по показателям НФР между мужчинами и женщинами (mаблица 3). В группе больных стенокардией вследствие атеросклероза коронарных артерий и в группе здоровых добровольцев также не было найдено достоверных различий по полу (maблица 3). У больных с БИМ выявлены отличия только по показателю ПБ (maблица 3): так, у женщин он оказался достоверно ниже, чем у мужчин этой группы (p = 0.02).

# ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось, механизмы, лежащие в основе КСХ, до настоящего времени недостаточно ясны. Если доказательства микроваскулярных расстройств при данном заболевании имеются, и эта точка зрения принята большинством исследователей, то вопрос о нарушениях болевой чувствительности решается не столь однозначно. Более того, как следует из сведений литературы, эти две теории патогенеза КСХ нередко являются взаимоисключающими.

В настоящем исследовании у больных с КСХ, верифицированным с помощью ПЭТ, выявлены нарушения перцепции боли у большинства пациентов. При этом такие показатели, как ПБ и ПР, достоверно отличались от группы здоровых лиц и больных стенокардией атеросклеротического генеза. Вопрос, с чем связаны ноцицептивные нарушения при КСХ не являлся нашей задачей и требует дальнейшего изучения. Однако, полученное по результатам работы снижение показателя соотношение ПБ/ПР у пациентов с КСХ указывает на несоответствие между субъективной и объективной оценкой боли и заставляет предположить доминирование психологических факторов в формировании болевых ощущений. Этот факт подтверждается выявлением нами ранее у этой же выборки пациентов с КСХ тревожных расстройств и вегетативных нарушений [22], что соответствует данным и других исследователей [14, 15].

Учитывая, что оценка болевых порогов методом НФР у пациентов с ангинозными болями была изучена впервые, представлялось важным сравнить полученные результаты с данными аналогичного обследования больных с заведомо известными нарушениями восприятия боли, а именно — у пациентов с безболевой формой ишемии миокарда. Как и следовало ожидать, у больных с БИМ обнаружено повышение показателей ПБ, ПР и ПБ/ПР, что свидетельствует о том, что метод определения НФР может использоваться для оценки болевой чувствительности и при диагностике этой патологии.

Таблица 3 Показатели ноцицептивного флексорного рефлекса у здоровых и больных ИБС в зависимости от варианта заболевания и пола пациентов

Группы обсл	едованных	Порог боли, мА	Порог рефлекса, мА	Соотношение ПБ/ПР
KCX	Женщины <i>n</i> = 34	$9,02 \pm 0,6$	11,5 ± 0,62	$0,776 \pm 0,017$
n = 45	Мужчины <i>n</i> = 11	10,9 ± 1,45	13,8 ± 1,31	$0,772 \pm 0,03$
P		0,2	0,1	0,8
Стенокардия	Женщины <i>n</i> = 24	13,5 ±0,37	$14,3 \pm 0,39$	$0,944 \pm 0,01$
n = 40	Мужчины <i>n</i> = 16	14,5 ± 0,52	15,6 ± 0,55	$0,930 \pm 0,09$
P		0,1	0,06	0,3
БИМ	Женщины <i>n</i> = 17	22,1 ± 1,21	$20,6 \pm 0,88$	$1,073 \pm 0,04$
n = 42	Мужчины <i>n</i> = 25	26,8 ± 1,34	23,3 ± 1,16	1,154 ± 0,03
P		0,02	0,1	0,06
Здоровые	Женщины <i>n</i> = 31	15,4 ± 1,24	16,7 ± 1,26	$0,902 \pm 0,02$
n=16	Мужчины <i>n</i> = 15	14,2 ± 0,65	15,2 ± 0,6	$0,989 \pm 0,02$
Р		0,3	0,1	0,08

Примечание: р – достоверность различий между показателями НФР у мужчин и женщин в каждой обследуемой группе.

Таким образом, в связи с тем, что у обследованных нами больных с доказанными с помощью ПЭТ микроваскулярными расстройствами в большинстве случаев также определялись нарушения ноцицептивной чувствительности, следует считать, что при КСХ задействованы оба этих механизма.

# ВЫВОДЫ

- По результатам оценки НФР у большинства больных КСХ, как женского, так и мужского пола по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы и группами сравнения (пациенты со стенокардией вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий и безболевой ишемией миокарда) наблюдается достоверное снижение показателей порог боли и порог рефлекса, что свидетельствует о наличии ноцицептивных расстройств.
- У больных с безболевой формой ишемии миокарда по сравнению с группой здоровых добровольцев отмечается повышение порогов НФР, что также свидетельствует о нарушениях восприятия болевых стимулов, при этом у женщин значения показателя порог боли были более низкими.
- У пациентов со стенокардией и здоровых добровольцев различий в значениях показателей НФР не выявлено, как в группе женщин, так и — мужчин.

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. Kemp H.G., Vokonas P. S., Cohn P. F. et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. Am J Med. 1973; 54(6): 735–42.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2013; 34: 2949–3003.
- Melikian N., De Bruyne B., Fearon W.F. et al. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X). Prog Cardiovasc Dis. 2008; 50(4): 294–310.
- 4. Crea F., Lanza G. A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. Heart. 2004; 90(4): 457–63.
- Липунова А.С., Болдуева С.А., Петрова В.Б. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома X.
   Профилактическая и клиническая медицина. 2013; 1(46): 38–42.
- 6. Zeiher A.M., Krause T., Schächinger V. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance

- vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. Circulation. 1995; 91(9): 2345–52.
- 7. Cannon R.O., Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X. Circulation. 1992; 85(3): 883–92.
- 8. Shapiro L.M., Crake T., Wilson P.A. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observations during cardiac catheterization. BMJ. 1988; 296: 170–1.
- Lagerqvist B., Sylven C., Waldenstrom A. Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. Br Heart J. 1992; 68(3): 282–85.
- Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. N Engl J Med. 2002; 346(25): 1948–53.
- 11. Rosen S.D., Uren N.G., Kaski J., et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception and gender in patients with syndrome X. Circulation. 1994; 90(1): 50–60.
- 12. Eriksson B., Svedenhag J., Martinsson A., et al. Effect of epinephrine infusion on chest pain in syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. Am J Cardio. 1995; 75(4): 241–45.
- 13. Valeriani M., Sentito A., Le Pera D. et al. Abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. Eur. Heart J. 2005; 26(10): 975–82.
- 14. Phan A., Shufelt C., Merz C.N. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease. JAMA. 2009; 301(14): 1468–74.
- 15. Suwaidi J., Higano S.T., Holmes D.R., Jr., Lerman A. Pathophysiology, diagnosis, and current management strategies for chest pain in patients with normal findings on angiography. Mayo Clin. Proc. 2001; 76(8): 813–22.
- 16. Cannon R.O., Quyyumi A.A., Mincemoyer R. et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. N Engl J Med. 1994; 330(20): 1411-7.
- 17. Rosen S.D., Paulesu E., Wise R.J., Camici P.G. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. Heart. 2002; 87(6): 513–19.
- 18. Rosen SD. From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain. Can J Cardiol. 2012; 28(2): 7–19.
- 19. Рыжкова Д.В., Колесниченко М.Г., Болдуева С.А. и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с кардиальным синдромом Х. Сибирский медицинский журнал. 2012; 2: 48–53.
- 20. Dzheldubaeva E.R., Chuyan E.N. Features of the study nociceptive flexor reflex in the evaluation of pain sensitivity (review of literature). Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. Series Biology, chemistry. 2011; 24 (63): 57–66.
- 21. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001, 368 с.

22. Петрова В.Б., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Особенности болевого синдрома и психологического статуса у больных кардиальным синдромом Х. Профилактическая и клиническая медицина. 2013; 4(49): 52–8.

# REFERENCES

- 1. Kemp H.G., Vokonas P. S., Cohn P. F. et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. Am J Med. 1973; 54(6): 735–42.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2013; 34: 2949–3003.
- Melikian N., De Bruyne B., Fearon W.F. et al. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X). Prog Cardiovasc Dis. 2008; 50(4): 294–310.
- 4. Crea F., Lanza G. A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. Heart. 2004; 90(4): 457–63.
- 5. Lipunova A.S., Boldueva S.A., Petrova V.B., et al. Role of endothelial dysfunction in the Genesis of cardiac syndrome X. Preventive and clinical medicine. 2013; 1(46): 38–42.
- 6. Zeiher A.M., Krause T., Schächinger V. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. Circulation. 1995; 91(9): 2345–52.
- 7. Cannon R.O., Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X. Circulation. 1992; 85(3): 883–92.
- 8. Shapiro L.M., Crake T., Wilson P.A. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observations during cardiac catheterization. BMJ. 1988; 296: 170–171.
- Lagerqvist B., Sylven C., Waldenstrom A. Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. Br Heart J. 1992; 68(3): 282–85.
- Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. N Engl J Med. 2002; 346(25): 1948-53.

- 11. Rosen S.D., Uren N.G., Kaski J., et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception and gender in patients with syndrome X. Circulation. 1994; 90(1): 50–60.
- Eriksson B., Svedenhag J., Martinsson A., et al. Effect of epinephrine infusion on chest pain in syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. Am J Cardio. 1995; 75(4): 241–45.
- 13. Valeriani M., Sentito A., Le Pera D. et al. Abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. Eur. Heart J. 2005; 26(10): 975–82.
- 14. Phan A., Shufelt C., Merz C.N. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease. JAMA. 2009; 301(14): 1468–74.
- 15. Suwaidi J., Higano S. T., Holmes D. R., Jr., Lerman A. Pathophysiology, diagnosis, and current management strategies for chest pain in patients with normal findings on angiography. Mayo Clin. Proc. 2001; 76(8): 813–22.
- Cannon R.O., Quyyumi A.A., Mincemoyer R. et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. N Engl J Med. 1994; 330(20): 1411-7.
- 17. Rosen S.D., Paulesu E., Wise R.J., Camici P.G. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. Heart. 2002; 87(6): 513–19.
- 18. Rosen SD. From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain. Can J Cardiol. 2012; 28(2): 7–19.
- 19. Ryzhkova D.V., Kolesnichenko M.G., Boldueva S.A., et al. The assessment of coronary haemodynamics in patients with cardiac X syndrome using positron emission tomography Siberian Journal of Medical. 2012; 2: 48–53.
- 20. Dzheldubaeva E.R., Chuyan E.N. Features of the study nociceptive flexor reflex in the evaluation of pain sensitivity (review of literature). Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. Series Biology, chemistry. 2011; 24 (63): 57–66.
- 21. Vejn A.M. Pain syndromes in neurological practice. M.: MEDpress-inform, 2001, 368 p.
- 22. Petrova V.B., Boldueva S.A., Leonova I.A. et al. Features of pain and psychological status in patients with cardiac syndrome X. Preventive and clinical medicine. 2013; 4(49): 52–8.

Статья поступила 17.06.2014. Принята к печати 10.11.2014.

# СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

**Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, И.В. Разумовский, И.А. Гарина, З.М. Девришбекова** Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Цель исследования. Изучение микроциркуляторных изменений и показателей скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертонией по сравнению с относительно здоровыми обследованными, выявление гендерных особенностей у пациентов с повышенным АД. Методы. В исследование включены 186 человек с гипертонической болезнью I-III стадии,  $A\Gamma$  1-3-й степени (66,  $1\pm5$ ,8 года) -94 мужчины и 92 женщины. Контрольную группу составили 34 практически 3доровых человека ( $53,4\pm7,8$  года). МЦР исследовали допплерографом ультразвуковым компьютеризированным для исследования кровотока (Минимакс-допплер-К), изучали гемодинамические показатели и ответ микроциркуляторного русла на холодовую пробу и пробу с реактивной гиперемией. Исследование скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) проводилось с помощью аппаратного комплекса «Поли-Спектр» фирмы «Нейрософт», Россия. Результаты. Линейные скорости кровотока по кривой максимальной скорости у больных с АГ выше, чем у здоровых, при сопоставимых средних скоростях. Мужчины и женщины имеют сопоставимые гемодинамические показатели МЦР, однако пульсационный индекс выше у женщин по сравнению с мужчинами. Здоровые добровольцы имеют нормальную реакцию МЦР, как в ответ на холодовое воздействие, так и в ответ на пробу с реактивной гиперемией, а у пациентов с АГ данная реакция нарушена и проявляется в виде медленного и неадекватного ответа МЦР в ответ на раздражители, у женщин с АГ ответ на реактивную гиперемию хуже, чем у мужчин. С возрастом происходит увеличение СРПВ по сосудам эластического типа и снижение активного мышечного компонента сосудистой стенки. Женщины в возрасте до 60 лет, в отличие от мужчин, имеют нормальные значения как СРПВ, так и активного мышечного компонента сосудистой стенки. Заключение. Нарушения в МЦР у пациентов с АГ имеют самостоятельные диагностические значения для идентификации больных с субклиническим поражением органовмишеней. Повышение пульсационного индекса при одновременном снижении резистивного индекса является маркером декомпенсации МЦР, позволяющим говорить о произошедшем ремоделировании в системе микроциркуляции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляторное русло, СРПВ.

# Vascular remodeling in patients with arterial hypertension, gender characteristics

L.A. Haisheva, S.V. Shlyk, I.V. Razumovsky, I.A. Garin, Z.M. Devrishbekova Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

The purpose of the study. Explore the microcirculatory changes and indicators pulse wave velocity in patients with hypertension compared to relatively healthy surveyed, identifying gender-sensitive in patients with elevated blood pressure. Methods. The study included 186 people with hypertension stage I-III,  $AG\ 1-3$ -th degree  $(66,1\pm5,8\ years)-94$  men and 92 women. Control group consisted of 34 healthy subjects (53,4  $\pm$  7,8 years). Microcirculation was investigated DOPPLEROGRAPHY computerized ultrasound to study blood flow (Minimax-Doppler-K), studied the hemodynamic parameters and the response of the microcirculatory bed on cold test and reactive hyperemia. Investigation of pulse wave velocity (PWV) was carried out using a hardware complex «Poly-Spectrum» «Neurosoft company», Russia. Results. The linear flow velocity curve maximum speed in patients with hypertension is higher than in healthy, with comparable average speeds. Men and women have comparable hemodynamic parameters of microcirculation, however, the pulse index is higher in women than men. Healthy volunteers have a normal reaction of microcirculation in response to cold exposure, and in response to reactive hyperemia, and in patients with hypertension, this reaction is broken and manifests itself in the form of slow and inadequate response of the microcirculation in response to stimuli in women with hypertensive response to reactive hyperemia worse than men. with age, there is an increase in PWV for elastic type vessels and reducing the active muscle component of the vascular wall. women under the age of 60 years, unlike males have normal values PWV as well as the active component of the vascular wall muscle. Conclusion. Disturbances in the microcirculation in patients with hypertension have independent diagnostic value for identifying patients with subclinical target organ damage. Increasing the pulse index while reducing resistive index markers are decompensation microcirculation, lets talk about what happened in the remodeling of the microcirculation system.

**Key words:** arterial hypertension, microcirculation, PWV.

# **МИТЕРИТЕРИИ** ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хаишева Лариса Анатольевна,** д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета. **Адрес:** 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

**Шлык Сергей Владимирович**, ректор Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, **Адрес:** 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

**Разумовский Игорь Валерьевич**, аспирант кафедры внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета. **Адрес:** 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Артериальная гипертония (АГ) в настоящее время по-прежнему является ведущим фактором риска и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений [1, 2].

В современных рекомендациях по АГ [3-6] от степени сердечно-сосудистого риска пациента зависит срок начала медикаментозной терапии. Таким образом, очень важно выявление пациентов, имеющих высокий/очень высокий риск сердечнососудистых осложнений, при стратификации риска одна из главных ролей принадлежит выявлению субклинического поражения органов-мишеней [7, 8].

АГ приводит к функциональным и структурным нарушениям во всех отделах сосудистого русла — от микроциркуляторного звена до аорты. Существует точка зрения, что микрососудистые изменения могут быть следствием стойкого повышения артериального давления (АД) [9], с другой стороны, существуют доказательства того, что микрососудистые изменения сами могут быть причиной, а не следствием АГ [10]. Изменения в микроциркуляторном русле (МЦР) вносят весомый вклад в формирование сосудистой резистентности. Повышение АД гемодинамически проявляется в виде повреждающего действия потока крови на стенку сосуда, что ведет к возникновению эндотелиальной дисфункции, которая усугубляет возникшие сосудистые нарушения [11, 12].

Признанием роли изменений сосудистой стенки в развитии и прогрессировании АГ стало выявление СРПВ (скорости распространения пульсовой волны) >12 м/с (критерий поражения органамишени - сосуда) был включен вначале в Европейские (2003 г.), а затем и Российские рекомендации по диагностике и профилактике АГ (2008 г.), но, к сожалению, этот показатель не является единственным, оценивающим ригидность, он зависит от возраста и выявляется при поражении крупных сосудов, которое происходит на последних стадиях сосудистого ремоделирования, что определяет интерес к изучению более ранних маркеров артериальной жесткости [13, 14].

Целью нашей работы явилось изучение микроциркуляторных изменений и показателей СРПВ у пациентов с АГ по сравнению с относительно здоровыми обследованными и выявление гендерных особенностей у пациентов с повышенным АД.

#### Место проведения

Исследование проведено на базе кафедры внутренних болезней №4 Ростовского государственного медицинского университета, а именно в «Городской больнице скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону».

#### Участники исследования

В соответствии с протоколом исследования, одобренным местным Этическим комитетом, протокол №12 от 26 апреля 2007 г., в исследование включали пациентов из числа больных с гипертонической болезнью, обратившихся за медицинской помощью. Все больные, включенные в исследование, ранее не лечились и/или регулярно не принимали антигипертензивную терапию. Все обследования проводились утром до приема препаратов.

В исследование не включали пациентов с симптоматическими гипертензиями; сахарным диабетом; стабильной стенокардией III-IV ФК по Канадской классификации, перенесших ОКС в предшествующие 30 дней, имеющих хроническую сердечную недостаточность по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – III-IV ФК с фракцией выброса менее 40%, имеющих хронические заболевания внутренних органов в стадии субкомпенсации или декомпенсации, и/или в период обострения; онкологические заболевания; окклюзирующие заболевания артерий конечностей.

В основную группу вошли 186 человек с гипертонической болезнью I-III стадии, АГ 1-3 степени (возраст в среднем по группе 66,1  $\pm$  5,8 года). Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека (возраст в среднем по группе  $53.4 \pm 7.8$  года).

Для определения исходных показателей микроциркуляции использовали допплерограф ультразвуковой компьютеризированный для исследования кровотока ММ-Д-К (Минимакс-допплер-К), ООО СП «Минимакс», г. Санкт-Петербург (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00810 от 18 сентября 2007 г.). После проведения качественной оценки допплерограммы по форме огибающей спектра определяли следующие количественные показатели.



#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

Гарина Ирина Андреевна, аспирант кафедры внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета. Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Девришбекова Заира Мурадовна, аспирант кафедры внутренних болезней №4 ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, врач-кардиолог, МБУЗ ГБСМП г. Таганрога. Адрес: 347930, Таганрог, Большой проспект, 16 Линейные скорости кровотока (см/сек):

- VS максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости (огибающей);
- VAS максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости;
- VM средняя скорость по кривой максимальной скорости;
- VAM средняя скорость по кривой средней скорости;
- Vd конечная диастолическая скорость по кривой максимальной скорости;
- Vakd конечная диастолическая скорость по кривой огибающей средней скорости.

Объемные скорости кровотока (мл/сек):

- Qam (Vam) средняя скорость по кривой средней скорости;
- QAS (Vas) максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости;
- QS (Vs) максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости;
- PI индекс пульсации (Гослинга), отражает упруго-эластические свойства артерий;
- PI = (Vs Vd) / VM;
- RI индекс сопротивления кровотоку дистальнее места измерения (Пурсело);
- $RI = (V_S V_d) / V_S$ .

**Холодовую пробу** проводили с полным погружением кисти на одну минуту в холодную воду с температурой  $2-4^{\circ}$ С (плавающий лед) и регистрацией изменений кровотока в контрлатеральной верхней конечности. Процент редукции кожного кровотока (Q%) выражали как Q%сниж = Qucx — Qmin / Qucx  $\times$  100, где Qucx — исходный кровоток в коже, Qmin — минимальный кровоток в коже.

**Окклюзионную манжеточную пробу** проводили по методике, предложенной D.Celermajer [12].

При выполнении проб определяли объемную и линейную скорости кровотока. Выделяли следующие типы реакций:

- адекватная (повышение линейных скоростных показателей кровотока на 20% от исходного);
  - неадекватная:
  - недостаточная (прирост линейных скоростных показателей менее 20%);
  - гиперреактивная (прирост линейных скоростных показателей более 20%);
  - парадоксальная вазоконстрикция.

Исследование СРПВ проводилось с помощью аппаратного комплекса «Поли-Спектр» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново) классическим методом определения СРПВ при помощи синхронной реги-

страции сфигмограмм сонной, лучевой и бедренной артерий. Проводили анализ:

- СРПВ по артериям мышечного типа (См) [м/с];
- СРПВ по артериям эластического типа (Сэ) [м/с];
- соотношение СРПВ по артериям мышечного типа к СРПВ по артериям эластического типа (См/Сэ).

# Статистический анализ

Обработка данных проводилась при помощи прикладного пакета программ Statistica 6.0 и MatLab. Вычисляли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение (SD), при этом статистические данные представляли в виде  $M \pm m$ . Для всех переменных проводилось тестирование с использованием критериев нормальности Шапиро-Уилка. При непараметрическом распределении группы сравнивали с использованием критерия Крускалла-Уоллиса. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (в случае распределений, отличных от нормального). Достоверность различий по качественным признакам устанавливалась с использованием критерия Фишера. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости *p* < 0,05 [15, 16].

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение гемодинамических показателей МЦР у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми показало, что линейные скорости кровотока, оцененные по кривой средней скорости у пациентов с АГ, были сопоставимы со здоровыми людьми. Однако линейные скорости кровотока по кривой максимальной скорости у больных с АГ существенно превышают таковые у здоровых  $(maбл.\ 1)$ .

Индекс Gosling в среднем был достоверно выше среди пациентов с АГ и варьировал от 1,02 до 4,4, тогда как в группе сравнения находился в пределах от 0,3 до 1,6.

Индекс периферического сопротивления, или индекс резистивности Pourselot (RI), был сопоставим между изучаемыми группами и имел значения от 0.79 до 1.00.

С учетом целей и задач исследования все пациенты с АГ были разделены нами по половому признаку на две подгруппы — мужчины (94 человека) и

Таблица 1 Исходная характеристика и показатели микроциркуляторного русла у пациентов с АГ и относительно здоровых добровольцев

Показатель Относительно (n = 186)здоровые добровольцы (n = 34) $66,1 \pm 5,8*$  $53,4 \pm 7,8$ Возраст, годы  $167.2 \pm 7.9*$  $126.1 \pm 6.2$ САД мм рт. ст. ДАД мм рт. ст.  $96.5 \pm 3.8*$  $79.5 \pm 4.3$ Максимальные линейные скорости кровотока по кривой средней скорости  $0.46 \pm 0.15$  $0.54 \pm 0.04$ Vas, cm/c  $0.02 \pm 0.01$ Vam, см/с  $0.01 \pm 0.004$  $0.01 \pm 0.01$  $0.01 \pm 0.01$ Vakd, cm/c Максимальные линейные скорости кровотока по кривой максимальной скорости Vs, cm/c  $11,29 \pm 0,58*$  $7,77 \pm 0,76$  $3,46 \pm 0,13*$ Vm, cm/c  $2,11 \pm 0,45$ Vd, cm/c  $1,21 \pm 0,07*$  $0,42 \pm 0,14$ Объемные скорости кровотока Qas, мл/c/cм<sup>3</sup>  $0.26 \pm 0.01$  $0.23 \pm 0.04$ Qam, мл/c/cм<sup>3</sup>  $0.01 \pm 0.01$  $0.005 \pm 0.002$  $5,31 \pm 0,27*$ Qs, мл/c/cм<sup>3</sup>  $3,69 \pm 0,01$ PΙ  $3,23 \pm 0,19$  $1,69 \pm 0,28*$ RI  $0,90 \pm 0,01$  $0.96 \pm 0.01$ 

**Примечание.** \* — наличие достоверного (p < 0.05) различия показателей у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами.

женщины (92 человека). Изучены гендерные особенности клинико-лабораторных показателей и показателей МЦР (*табл. 2*).

Как видно из анализа таблицы, женщины достоверно старше мужчин: разница составляет в среднем около 6 лет, у них достоверно более высокие уровни САД и ДАД.

Установлено, что величина пульсационного индекса у женщин больше, чем у мужчин (3,87  $\pm$  0,17 и 3,05  $\pm$  0,21, p < 0,05). Начальные проявления этого процесса заключаются в повышении упруго-эластических свойств МЦР при сопоставимых линейных скоростях кровотока у женщин и мужчин (Vs 11,20  $\pm$  0,65 см/с и 11,36  $\pm$  0,47 см/с, p > 0,05 соответственно).

Относительно здоровые добровольцы имеют нормальную реакцию МЦР, как в ответ на холодовое воздействие (*puc. 1*), так и в ответ на пробу с реактивной гиперемией (*puc. 2*), а у пациентов с АГ данная реакция нарушена и проявляется она в виде

Таблица 2 Клинико-лабораторные показатели и показатели микроциркуляторного русла у мужчин и женшин с АГ

Показатели	затели Мужчины (n = 94)		
Возраст, годы	54,81 ± 1,58*	61,25 ± 1,13	
САД, мм рт. ст.	143,84 ± 4,13*	160,00 ± 3,26	
ДАД, мм рт. ст.	85,15 ± 2,35*	93,64 ± 2,00	
Максимальные ли средней скорости	нейные скорости кро	вотока по кривой	
Vas, см/с	$0,61 \pm 0,05$	0,52 ± 0,02	
Vam, см/с	$0.02 \pm 0.005$	$0.01 \pm 0.003$	
Vakd, см/с	0,028 ± 0,01	$0,029 \pm 0,008$	
Максимальные ли максимальной ско	нейные скорости кро рости	вотока по кривой	
Vs, cm/c	11,19 ± 0,64	11,36 ± 0,47	
Vm, cm/c	$3,59 \pm 0,16$	3,44 ± 0,11	
Vd, cm/c	1,16 ± 0,07	1,18 ± 0,06	
Объемные скорост	ги кровотока		
Qas, мл/c/cм³	$0,28 \pm 0,02$	0,24 ± 0,01	
Qam, мл/c/cм³	$0.01 \pm 0.002$	$0,008 \pm 0,001$	
Qs, мл/c/cм <sup>3</sup>	$5,27 \pm 0,30$	5,35 ± 0,22	
PI	3,05 ± 0,19*	$3,85 \pm 0,16$	
RI	$0.89 \pm 0.007$	$0,91 \pm 0,006$	

**Примечание.** \* — наличие достоверного (p < 0.05) различия показателей у женщин по сравнению с мужчинами, страдающими АГ .

медленного и неадекватного ответа МЦР в ответ на раздражители.

Как видно из анализа рисунка, в группе здоровых обследованных в ответ на холодовое воздействие происходит максимальное сужение сосуда на 1-й минуте, однако уже на 3-й минуте реакции наблюдается прирост кровотока (изменение скорости кровотока с -13.9% до 12.86% — практически на 25%), а к 5-й минуте кровоток приближается к нормальным значениям и превышает исходный в среднем по группе всего на 2.4%.

У пациентов с  $A\Gamma$  наблюдается совсем иная ситуация — у них мы не видим вазоконстрикции, на 1-й, 3-й и 5-й минутах происходит вазодилатация, максимальные значения которой достигаются к 5-й минуте (в среднем по группе 8,9%), следовательно, реакция в ответ на холодовое воздействие у пациентов с  $A\Gamma$  — довольно слабая, изменения объемной скорости кровотока от исходной не более чем на 10%.

Как видно из анализа *puc.* 2, здоровые пациенты имели хорошую реакцию в ответ на пробу с  $P\Gamma$ ,

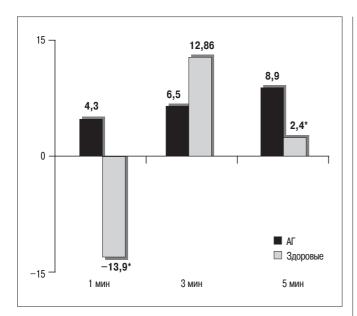


Рисунок 1. Динамика кожного кровотока при проведении непрямой холодовой пробы у здоровых лиц и пациентов с  $\Lambda\Gamma$ 

**Примечание.** \*p < 0.05 — достоверность различий между значениями соответствующих показателей при сравнении пациентов с АГ и относительно здоровых добровольцев.

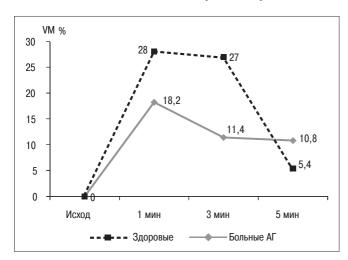


Рисунок 2. Динамика линейной скорости кровотока при проведении пробы с РГ у здоровых лиц и пациентов с  $A\Gamma$ 

поскольку у них наблюдается прирост скорости кровотока более чем на 20%. Необходимо отметить, что к 5-й минуте скорость кровотока в МЦР среди здоровых пациентов практически восстанавливается.

Среди пациентов с АГ наблюдается меньший прирост кровотока, который в среднем по группе составил 18,2%, и к 3-й минуте от начала пробы он начал снижаться до 11,4%, практически не изменившись на 5-й минуте (10,8%).

При изучении гендерных особенностей МЦР в ответ на холодовое воздействие не получено досто-

верных различий в ответе МЦР между мужчинами и женщинами (*puc. 3*). На 1-й минуте после воздействия как мужчины, так и женщины имеют тенденцию к вазоконстрикции, однако она слабо выражена, на 3-й минуте происходит вазодилатация как у мужчин, так и женщин, однако к 5-й минуте у женщин наблюдается тенденция к снижению кровотока, а у мужчин — опять вазоконстрикция.

Динамика изменений кожного кровотока в ответ на пробу с реактивной гиперемией среди мужчин и женщин представлена на *puc.* 4.

Анализ представленных данных на *рисунке 4* показывает, что женщины, в отличие от мужчин, имеют более худший прирост кровотока в ответ на  $P\Gamma$ , однако к 5-й минуте не зависимо от пола ско-

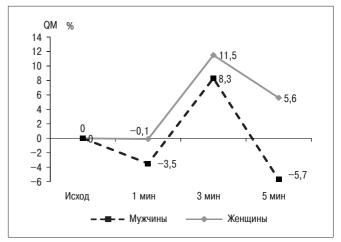


Рисунок 3. Динамика кожного кровотока при проведении непрямой холодовой пробы у пациентов с  $A\Gamma$ , гендерные особенности

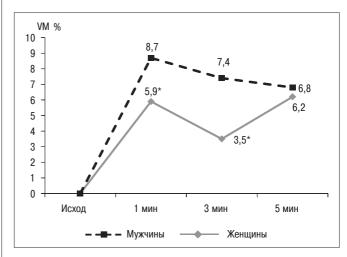


Рисунок 4. Динамика линейной скорости кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с АГ в зависимости от пола пациентов

**Примечание.** \*p < 0.05 — достоверность различий между значениями соответствующих показателей при сравнении мужчин и женшин с  $A\Gamma$ .

рости кровотока практически сопоставимы и не возвращаются к первоначальным значениям.

Показатели, характеризующие СРПВ у обследованных пациентов с  $A\Gamma$ , представлены в *табл.* 3.

Тест Манна-Уитни — сравнение между двумя группами, сопоставимыми по возрасту, но разными по полу. Тест Краскелла-Уоллиса — сравнение между тремя возрастными группами одного пола.

СРПВ по сосудам эластического типа напрямую зависит от возраста (r = 0.47 (p < 0.05)) и уровня ПАД (r = 0.31 (p < 0.05)). Ранее было показано, что с возрастом СРПВ по сосудам эластического типа увеличивается (нами получено, что нарастает и сила взаимосвязи между этими показателями), на силу взаимосвязи не влияет длительность заболевания, а также пол пациентов.

Пациенты одного пола отличались достоверно внутри своей группы по возрасту. У женщин в возрасте до 60 лет в 81% случаев регистрируется нормальная СРПВ по Сэ, по сравнению с мужчинами такого же возраста, у которых норма встречается только в 35,9% случаев (p < 0.05). Скорость пульсовой волны по сосудам эластического типа была достоверно меньше у пациентов в возрасте до 60 лет по сравнению с больными более старшего возраста, причем такая ситуация наблюдалась как у мужчин, так и у женщин.

В группе мужского пола, независимо от возраста пациентов, наблюдается повышение СРПВ по сосудам эластического типа, причем с возрастом происходит увеличение данного показателя. У женщин молодого и среднего возраста наблюдаются нормальные значения СРПВ, однако с возрас-

том у них происходит статистически значимое повышение Сэ, и у пациенток в возрасте старше 75 лет данный показатель в 1,5 раза выше, чем в возрасте до 60 лет. У мужчин с возрастом происходит повышение СРПВ, т.е. эластичность сосудов прогрессивно снижается, у женщин пожилого возраста она еще остается на нормальных значениях, нарушаясь в среднем по группе к 75 годам. Среди пациентов старше 75 лет СРПВ Сэ повышена и не имеет половых особенностей.

При изучении СРПВ волны по сосудам мышечного типа (См) нами не выявлено гендерных и половых различий, однако имеется тенденция, не достигающая уровня статистической значимости, к увеличению данного показателя у пациентов старше 75 лет.

Активный мышечный компонент сосудистой стенки (См/Сэ) был достоверно выше у женщин моложе 60 лет с увеличением возраста женщин этот показатель снижался. Мужчины в возрасте до 60 лет, имели значение (См/Сэ) достоверно более низкое, чем женщины, причем тенденция к снижению данного показателя с возрастом у мужчин также сохранилась.

# ОБСУЖДЕНИЕ

Нами показано, что наибольшие значения имеет максимальная систолическая скорость (Vs), оцененная по кривой максимальной скорости. Это не противоречит основным законам гемодинамики, так как она является наибольшей линейной скоростью движения частиц крови в момент их максимального ускорения, т.е. в систолу этот показатель

СРПВ у пациентов с АГ разного пола и возраста

Таблица 3

Группы	Мужчины ( <i>n</i> = 94)			Женщины ( <i>n</i> = 92)			P
	<60 лет	60-75 лет	>75 лет	<60 лет	60-75 лет	>75 лет	(тест Краскелла-
	n = 33	n = 38	n = 23	n = 24	n = 43	n = 25	Уоллиса
Возраст, г	46,8 ± 2,16	$66,5 \pm 0,99$	$76,0 \pm 0,92$	53,1 ± 2,16	64,4 ± 1,25	77,20 ± 0,81	Мужчины 0,0005
							Женщины 0,0001
Сэ, м/с	10,23 ± 0,37	12,01 ± 0,48*	13,03 ± 0,32*	7,11 ± 0,49	9,23 ± 0,39*	12,48 ± 0,72*	Мужчины 0,27
							Женщины 0,006
См, м/с	8,45 ± 0,38	$8,74 \pm 0,53$	9,17 ± 0,46	$8,63 \pm 0,72$	8,57 ± 0,42	9,28 ± 0,51	Мужчины 0,23
							Женщины 0,67
См/Се	0,83 ± 0,05	0,79 ± 0,11*	0,74 ± 0,12*	0,97 ± 0,12*	$0.81 \pm 0.08$	0,71 ± 0,08*	Мужчины 0,33
							Женщины 0,04

**Примечания.** Сэ — , См — , Наличие достоверного ( $p \le 0.05$ ) различия у людей одного пола: \* — по сравнению с пациентами  $\le 60$  лет, \*\* — по сравнению с лицами в возрасте 60-75 лет у лиц одного пола.

Тест Манна-Уитни – сравнение между двумя группами, сопоставимыми по возрасту, но разными по полу. Тест Краскелла-Уоллиса – сравнение между тремя возрастными группами одного пола.

существенно изменяется в зависимости от диаметра сосуда [17, 18].

Индексы Гослинга (PI) и Пурсело (RI) показывают состояние МЦР, его тонус, что позволяет судить о величине периферического сопротивления [19, 20]. Наиболее чувствителен в отношении изменения уровня периферического сопротивления индекс Gosling — пульсационный индекс (PI), у пациентов с АГ он достоверно выше, чем у относительно здоровых добровольцев.

Скорости кровотока сопоставимы у мужчин и женщин в МЦР, страдающих АГ, однако пульсационный индекс достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Полагают, что развитие и прогрессирование АГ в постменопаузе связано с гормональными нарушениями: снижением прогестерона и эстрогенов, при сохраняющемся нормальном уровне тестостерона [21, 22]. Это влечет за собой развитие нарушений в структуре и функции сосудов, которые проявляются повышением их тонуса и способствуют прогрессированию АГ [7, 23].

Для оценки общего функционального состояния МЦР, определения механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления адаптационных резервов, применяют функциональные пробы, что позволяет выявить наличие нарушений в МЦР, проследить их патогенетические особенности [24–27].

В нашем исследовании относительно здоровые добровольцы имеют нормальную реакцию МЦР, как в ответ на холодовое воздействие, так и в ответ на пробу с реактивной гиперемией, а у пациентов с АГ данная реакция нарушена и проявляется она в виде медленного и неадекватного ответа МЦР в ответ на раздражители.

Известно, что нарушения микроциркуляции тесно связаны с процессами ремоделирования периферических сосудов, повреждение эндотелия физиологически не может происходит длительное время и в конечном итоге приводит к изменению сосудистого тонуса, повышению жесткости сосуда и ремоделированию сосудистого русла [28, 23, 29, 30]. Снижение резистивного индекса и увеличение пульсационного можно рассматривать как маркеры декомпенсации МЦР, позволяющие судить о ремоделировании сосудистого русла [31, 32, 33]. Подтверждением этому может служить полученная положительная корреляционная взаимосвязь между пульсационным индексом и СРПВ по сосудам эластического типа.

С возрастом происходит увеличение СРПВ по сосудам эластического типа и снижение активного мышечного компонента сосудистой стенки [34].

Женщины в возрасте до 60 лет, в отличие от мужчин, имеют нормальные значения как СРПВ, так и активного мышечного компонента сосудистой стенки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с АГ выявленные нарушения в МЦР имеют самостоятельные диагностические значения для идентификации больных с субклиническим поражением органов-мишеней. Максимальные линейные скорости кровотока, характеризующие кровоток в микроциркуляторном русле, имеют большее значение для выявления патологии МЦР, чем средние линейные скорости кровотока. Повышение пульсационного индекса при одновременном снижении резистивного индекса являются маркерами декомпенсации МЦР, позволяющими говорить о произошедшем ремоделировании в системе микроциркуляции.

### ЛИТЕРАТУРА

- Erbel R. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the beinz Nixdorf recall study. Hypertension. 2012; 59 (1): 44–53.
- 2. Rolande D.M., Fantini J.P., Cardinalli N.A. et al. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. Arq. Bras. Cardiol. 2012; 98 (1): 76–84.
- 3. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 6, Прил. 2.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (пятый пересмотр). М., 2014.
- Mancia G., Backer De, Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2007; 25: 1105–87.
- 7. Глезер М.Г., Авакян А.А. Резистентная артериальная гипертензия. Пути преодоления проблемы. Проблемы женского здоровья. 2012; 7 (1): 29–46.

- 8. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Петина М.М. Современные взгляды на лечение артериальной гипертонии. Ремедиум. 2007; 9: 22–5.
- Ungvari Z., Csiszar A., Kaminski P.M. et al Chronic high pressure-induced arterial oxidative stress: involvement of protein kinase C-dependent NAD(P)H oxidase and local reninangiotensin system. Am. J. Pathol. 2004; 165: 219–26.
- 10. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению: руководство для врачей. М., 2009. 864 с.
- 11. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? Сердце. 2005; 4 (3): 132–7.
- 12. Celermajer D.S. Endothelial function-does it matter? Does it reverse-ble? JACC. 1997; 30: 325–33.
- Mc Eniery C.M. Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure / C.M. McEniery, J.R. Cockcroft. Central aortic blood pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockroft. France: Elsevier, 2008: 55–60.
- 14. Boutouyrie P., Vermersch S., Laurent S., Briet M. Cardiovascular risk assessment through target— organ damage: role of carotid to femoral pulse wave velocity. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2008; 35 (4): 530–3.
- 15. Халафян A.A. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. М.: Бином-Пресс, 2007. 512 с.
- 16. Гланц С. Медико-биологическая статистика пер. с англ. под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. М.: Практика, 1999. 460 с.
- 17. Власов В.В. Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 464 с.
- 18. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 432 с.
- 19. Козлов В.И. Азизов Г.А., Гурова О.А. Компьютерная TV-микроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока в оценке состояния микроциркуляции крови: пособие для врачей. М., 2004. 25 с.
- 20. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клиникоморфологические аспекты изучения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 5: (1): 84–101.
- 21. Глезер М.Г. Гендерные особенности и лечение артериальной гипертензии у людей пожилого возраста. Клиническая геронтология. 2012; 18 (5–6): 3–10.
- 22. Franklin S. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study / S. Franklin, W. Gustin, N.D. Wong et al. Circulation. 1997; 96: 308–15.
- 23. Meaume S., Benetos A., Henry O.F. et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler. Thromb. Vase Biol. 2001; 12: 2046–50.
- 24. Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. Л.: Наука, 1989. 296 с.
- 25. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2008. 150 с.

- 26. Levy B.I. Microcirculation in hypertension-a new target for treatment? G. Ambrosio, A.R. Pries, H.A.J. Struijker-Boudier. Circulation. 2001; 104: 735–40.
- 27. Stmujker Boudier H.A.Y. Hypertension and the microcirculation / H.A.Y. Stmujker Boudier. Kaplan N. ed. Hypertension, microcirculation and end organ domage. London. Lippincott Williams & amp; Wilkins, 2002: 49–55.
- 28. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология. 2003; 5: 60-7.
- 29. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H. et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. Circ. J. 2005; 69 (30): 259–64.
- 30. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen S. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006; 113: 664–70.
- 31. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. М.: Медицина, 1975. 216 с.
- 32. Boutouyrie P. Measurement of arterial stiffness / P. Boutouyrie, B. Pannier Central aortic blood pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockroft. France: Elsevier, 2008: 41–7.
- 33. Dart A.M., Gatzka C.D., Kingwell B.A. et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. Hypertension. 2006; 47 (4): 785–90.
- 34. Быковская Т.Ю., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Микроциркуляторное русло у пациентов с артериальной гипертонией: особенности изменений в зависимости от пола пациента. Проблемы женского здоровья. 2012; 7 (42): 35–41.

### REFERENCE

- Erbel R., Lebmann N., Moblenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the beinz Nixdorf recall study Hypertension. 2012; 59 (1): 44–53.
- 2. Rolande D.M., Fantini J.P., Cardinalli N.A. et al. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. Arq. Bras. Cardiol. 2012; 98 (1): 76–84.
- The Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH), Russian Society of cardiology, Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (third revision) Cardiovascular therapy and prevention. 2008; 6: 2.
- The Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH), Russian Society of cardiology, Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). M., 2010.
- The Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH), Diagnosis and treatment of hypertension. Russianrecommendations (fifth revision). M., 2014.

- 6. Mancia G., Backer G. De, Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2007; 25: 1105–87.
- 7. Glezer M.G., Avakian A.A. Resistant hypertension. Ways to overcome the problems. Problems of women health. 2012; 7 (1): 29–46.
- 8. Martynov A.I. Current views on the treatment of arterial hypertension / A.I. Martynov, G.N. Gorokhovskaya, M.M. Petina. Remedium. 2007; 9: 22–25.
- Ungvari Z., Csiszar A., Kaminski P.M. et al. Chronic high pressure-induced arterial oxidative stress: involvement of protein kinase C-dependent NAD(P)H oxidase and local reninangiotensin system. Am. J. Pathol. 2004; 165: 219–26.
- Kobalava J.D., Moiseev V.S., Kotovskaya Y.V. Hypertension: the keys to diagnosis and treatment: a guide for physicians. M., 2009. 864 p.
- 11. Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Disturbance of microcirculation in hypertension: cause, effect or another «vicious circle»? Heart. 2005; 4 (3): 132–37.
- 12. Celermajer D.S. Endothelial function-does it matter? Does it reverse-ble? / D.S. Celermajer JACC. 1997; 30: 325–33.
- McEniery C.M. Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure / C.M. McEniery, J.R. Cockcroft Central aortic blood pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockroft. France: Elsevier, 2008: 55–60.
- 14. Boutouyrie P. Cardiovascular risk assessment through target- organ damage: role of carotid to femoral pulse wave velocity / P. Boutouyrie, S. Vermersch, S. Laurent, M. Briet Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2008; 35 (4): 530-33.
- 15. Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Statistical Data Analysis. M.: Bean Press, 2007: 512.
- 16. Glantz S. Biomedical Statistics / S. Glantz; lane. Translated from English. ed. N.E. Buzikashvili, D. Samoilov. M.: Practice, 1999: 460.
- 17. Vlasov V.V. Epidemiology. M.: GEOTAR-MED, 2004. 464 p.
- 18. Chernukh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseev O. Microcirculation. M.: Medicine, 1984: 432.
- 19. Kozlov V.I. Azizov G.A., Gurov O.A. Computer TV-microscopy of the conjunctiva vessels of the eyeball in the assessment of blood microcirculation: a manual for physicians. M., 2004: 25.

- 20. Kozlov V.I. The system of blood circulation: clinical and morphological aspects of the study. Regional circulation and microcirculation. 2006; 5 (1): 84–101.
- 21. Glezer M.G. Gender features and treatment of hypertension in the elderly. Clinical Gerontology. 2012; 18 (5–6): 3–10.
- 22. Franklin S., Gustin W., Wong N.D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. Circulation. 1997; 96: 308–15.
- 23. Meaume S., Benetos A., Henry O.F. et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler. Thromb. Vase Biol. 2001; 12: 2046–50.
- 24. Mchedlishvili G.I. Microcirculation: general patterns of regulation and disorders. L.: Science, 1989: 296.
- Sirotin B.Z. Microcirculation in cardiovascular diseases / B.Z.
   Sirotin, K.V. Zhmerenetsky. Khabarovsk Univ DVGMU. 2008:
- Levy B.I. Microcirculation in hypertension a new target for treatment? / B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries, H.A.J. Struijker-Boudier. Circulation. 2001; 104: 735–40.
- Stmujker Boudier H.A.Y. Hypertension and the microcirculation / H.A.Y. Stmujker Boudier Kaplan N.ed. Hypertension, microcirculation and end organ domage. London. Lippincott Williams & amp; Wilkins, 2002: 49–55.
- 28. Makolkin V.I., Podzolkov V.I. Microcirculation in hypertension. Cardiology. 2003; 5: 60-7.
- 29. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H. et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. Circ. J. 2005; 69 (3): 259–64.
- 30. Willum-Hansen T. Staessen J.A., Torp-Pedersen S. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006; 113: 664–70.
- 31. Kupriyanov V.V., Karaganov J.L., Kozlov V.I. Microcirculatory bed. M.: Medicine, 1975: 216.
- 32. Boutouyrie P. Measurement of arterial stiffness / P. Boutouyrie, B. Pannier Central aortic blood pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockroft. France: Elsevier. 2008: 41–7.
- 33. Dart A.M., Gatzka C.D., Kingwell B.A. et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardio-vascular events in elderly female hypertensives. Hypertension. 2006; 47 (4): 785–90.
- 34. Bykovskaya T.Yu., Khaisheva L.A., Shlyk S.V. Microcirculation in patients with hypertension: features change depending on the sex of the patient. Problems of women health. 2012; 7 (4): 35–41.

Статья поступила 15.07.2014. Принята к печати 03.12.2014.

# МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИОМЕТРИЯ ПРИ ПРОЛАПСЕ ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ постменопаузы

П.В. Коновалов, В.В. Ветров, Л.Б. Митрофанова, Ф.А. Овсянников, Д.О. Иванов, А.С. Штайц НИЛ патоморфологии, институт перинатологии и педиатрии Федерального бюджетного государственного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г.Санкт-Петербург, Россия

 $\Pi$ ри пролапсе гениталий ( $\Pi\Gamma$ ), как проявлении соединительно-тканной дисплазии, обычно описывают изменения связочного аппарата, шейки матки, стенок влагалища, а данных по изменениям в тканях тела матки нет. Цель – провести анализ гистологических, иммуногистохимических и морфометрических исследований миометрия у женщин постменопаузального возраста с ПГ. Материал и методы. Проведен анализ данных историй болезни и изучены фрагменты миометрия маток, удаленных по поводу ПГ у 15 женщин (1-я подгруппа основной группы), и аутопсийный материал у 10 женщин без ПГ (контрольная группа) и 15 женщин с ПГ (2-ая подгруппа основной группы). Результаты. Данные клиники (нарушение мочеиспускания, выпадение половых органов и др.) и патоморфологии матки у пациенток из 1-й и 2-й подгрупп основной группы были однотипными. У женщин с ПГ, выявлялись также признаки соединительно-тканной дисплазии, преимущественно в сердечно-сосудистой системе (пролапсы клапанов и np.). У женщин с  $\Pi\Gamma$  по сравнению с контрольной группой отмечены достоверно меньшая средняя относительная nnoщадь экспрессии коллагена I типа  $(4.6 \pm 4\% \text{ против} 54.8 \pm 3\%, p < 0.01)$ ; коллагена V типа  $(14 \pm 2\% \text{ против} 65 \pm 9.3\%,$ p=0,02), фибронектина (10,9  $\pm$  8% против 14,7  $\pm$  4%, p=0,03) и фибулина -5 (0,6  $\pm$  0,2% против 11,7  $\pm$  1,2%, p<0,01). Соотношение коллагена I и III типов составило 1:6,3 против 1,8:1. Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между коллагеном V типа и фибронектином (r = -0.9, p < 0.05, в контроле r = -0.8, p = 0.3). Средние показатели экспрессия коллагена III не отличались от группы контроля. Изменения в строме миометрия и в венах матки соответствовали данным литературы по изучению связочного аппарата, шейки матки и стенок влагалища. Это свидетельствует о том, что в половых органах при ПГ развиваются процессы, характерные для соединительно-тканной дисплазии. Заключение. У женщин в постменопаузе ПГ является проявлением синдрома соединительно-тканной дисплазии, который не ограничивается связочным аппаратом матки, шейкой матки, стенками влагалища, но и распространяется на миометрий и его вены. Для патологического морфологического ремоделирования тканей внутренних половых органов при ПГ у женщин в периоде постменопазуы характерно снижение коллагена I и V типов, изменение соотношения коллагенов I и III типов, снижение фибронектина и фибулина 5.

Ключевые слова: пролапс гениталий, соединительнотканная дисплазия, миометрий, постменопауза, коллаген.

## Morphological study of the myometrium at genital prolapse by women in postmenopausal period

P.V. Konovalov, V.V. Vetrov, L.B. Mitrofanova, F.A. Ovsyannikov, D.O. Ivanov, A.S. Shtaits The laboratory of pathomorphology, the institute of perinatology and pediatrics of Federal budget state institution «Federal medical centre by name V.A. Almazov». Saint-Petersburg, Russia

The relevance. Genital prolapse (GP), as the manifestation of connective tissue dysplasia, usually represented as the results of the ligaments, cervical, vaginal walls changes, but is not any data of changes in uteri. The purpose of study. To analyze the histological, immunohistochemical and morphometric changes of the myometrium of the women in postmenopausal age with GP. Materials and methods. Materials of the study was the histories of the disease of 30 women and study fragments of the myometrium after hysterectomy of 15 women suffering from GP (first subgroup of the main group), and the retrieved organs by autopsy of 10 women without GP (group control n = 10) and 15 women with GP (second subgroup of the main group; n=15). The results of the study. The clinical data (violation of urination, prolapse of genitals and other) and pathomorphological changes of the uterus in patients of the 1st and 2nd subgroups of main group were the same type. Women with GP, revealed signs of connective tissue dysplasia mainly in the cardiovascular system (valve prolapse and etc). In group women with GP unlike the control group noted a decrease average expression collagen I (4,6  $\pm$  4% vs 54,8  $\pm$ 3%, p < 0,01); collagen V type (14  $\pm$  2% vs 65  $\pm$  9,3%, p = 0,02), fibronectin (10,9  $\pm$  8% vs 14,7  $\pm$  4%, p = 0,03) and fibulin-5 (0,6  $\pm$  0,2% vs 11,7  $\pm$  1,2%, p < 0,01). Ratio collagen I and III type were 1:6,3 vs 1,8:1. Noted strong negative correlation relationship between collagen V and fibronectin (r = -0.9, p < 0.05, in control r = -0.8, p = 0.3). The average of collagen III expression did not differ from the control group. These changes in the myometrial stroma and in the veins of the uterus corresponded to the published data on the studies of ligaments, cervical and vaginal walls. It confirmed that in genitals with GP occurs the process, typical for connective tissue dysplasia. Conclusion. The GP in postmenopausal women is a manifestation of syndrome connective tissue dysplasia which not limited only the ligamentous apparatus of the uterus, the cervix, vaginal walls, but extends on myometrium, and uterine veins. The pathomorphological remodeling of the connective tissues in internal genital organs with GP in postmenopausal women characterized by the reduction of collagen I and V types, the change of the ratio of collagens I and III types, reduction of fibronectin and fibulin 5.

**Key words:** prolapse of genital organs, connective tissue dysplasia, myometrium, postmenopause, collagen.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ** 

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

Многие авторы относят пролапс гениталий (ПГ) к соединительнотканной дисплазии. У женшин с синдром Элерса-Данлоса и синдромом Марфана частота встречаемости данного заболевания намного выше. Такие женщины, как правило, имеют более выраженные симптомы пролапса и вероятнее всего, у них будут отмечаться рецидивы после хирургического лечения [1, 2]. Считается, что патогенез соединительнотканной дисплазии обусловлен изменением функции фибробластов со снижением отдельных типов коллагена и нарушением их соотношения с ремоделированием внеклеточного матрикса, деградацией коллагена, фрагментацией эластина, аккумуляцией гликозаминогликанов, вызванных в большинстве случаев наследуемыми мутациями генов [3]. ПГ рассматривается как следствие системного поражения соединительной ткани с патологическим ремоделированием их связочного аппарата и удлинением шейки матки [4, 5]. В литературе патоморфологические изменения при ПГ представлены именно результатами исследования связочного аппарата гениталий, шейки матки, стенок влагалища, а данных по изменениям тела матки нет.

**Цель исследования:** провести анализ гистологических, иммуногистохимических и морфометрических исследований миометрия у женщин постменопаузального возраста с ПГ в сопоставлении с данными клиники.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в 2013—2014 гг. в НИЛ патоморфологии, в институте перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова» г. Санкт-Петербурга.

### Участники исследования

Материалами для исследования явились истории болезни 30 женщин (основная группа) постменопаузального возраста, страдавших ПГ. При этом изучали фрагменты миометрия маток, удаленных по поводу ПГ, (15 женщин, 1-я подгруппа основной группы) и забранных органов на аутопсии (2-я подгруппа основной группы; n=15). В качестве

контроля (n=10) использовали истории болезни и фрагменты миометрия, взятые на аутопсии у женщин постменопаузального возраста без патологии матки и  $\Pi\Gamma$ .

Общий критерий включения женщин в исследование:

• постменопаузальный возраст.

Критерии включения женщин в исследование в основной группе

- наличие макроскопических признаков опущения матки (удлинение шейки матки более 3,5 см с пролабированием шейки во влагалище.
- наличие других признаков соединительнотканной дисплазии.

# В контрольной группе критериями включения женщин в исследование служили:

- отсутствие макроскопических признаков опущения матки.
- отсутствие других признаков соединительнотканной лисплазии.

### Критерии исключения женщин из исследования:

 наличие другой гинекологической патологии (миома матки и пр.).

При исследовании фрагментов миометрия проводили:

- 1) Гистологическое исследование парафиновых срезов с применением окраски гематоксилином и эозином и по ван Гизону;
- 2) Иммуногистохимический (ИГХ) анализ с использованием антител к коллагену I (Santa Cruz), III (BioGenics), V (Santa Cruz), фибронектину (Novocastra); фибулину-5 (Abnova);
- 3) Морфометрический анализ на анализаторе изображения Leica Application Suite V 4.5.0 и ImageJ 1.48 v с вычислением средней относительной площади экспрессии (отношение площади экспрессии антигенов к площади гистологического препарата в %) коллагенов I, III, V типов, фибронектина и фибулина-5.

### Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки данных использовали программу «Статистика», версия Excel 3.0, SPPS v.10. Применяли стандартные методы описательной статистики; данные предоставлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (25 и

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Коновалов Петр Владимирович**, аспирант НИЛ патоморфологии, врач-патологоанатом ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова». **Адрес:** 197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, 2, лит Б

**Митрофанова Любовь Борисовна,** д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова». **Адрес**: 197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, 2, лит Б

**Штайц Александр Сергеевич,** аспирант НИЛ патоморфологии, врач-патологоанатом ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова». Адрес: 197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, 2, лит Б

75% процентили). Для сравнения данных использовали непараметрический критерий Мапп-Whitney. Для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона. Для категориальных переменных данные представляли как доли (процентное отношение), сравнение проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при значениях p < 0.05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Жалобы, частота различных признаков ПГ у пациенток основной группы и других проявлений соединительно-тканной дисплазии представлена в таблице 1. Не выявлено различий в этих проявлениях между пациентками 1 и 2 подгрупп. Подтверждением системного характера ПГ при соединительно-тканной дисплазии у пациенток основной группы были и другие выявленные признаки соединительно-тканной дисплазии преимущественно в сердечно-сосудистой системе (пролапсы клапанов, аневризма межпредсердной перегородки и др.).

При этом у пациенток были характерные для ПГ жалобы (тянущие боли внизу живота и пр.), ко-

Таблица 1 Жалобы и частота выявлений признаков соединительно-тканной дисплазии у женщин с ПГ

Показатель	Значение
Количество наблюдений	30 (100%)
Средний возраст, годы	67±10,4
Жалобы: Тянущие боли в нижних отделах живота Ощущение инородного тела во влагалище Нарушение мочеиспускания	70% 64,4% 75,3%
Признаки соединительно-тканной дисплазии:	
Пролапс гениталий, длина шейки матки более 3,3 см	100%
Варикозное расширение вен матки и малого таза	80%
Пролапс митрального клапана, гистологические признаки мезенхимальной дисплазии	33%
Дополнительные хорды левого желудочка	45%
Пролапс трикуспидального клапана	10,8%
Аномальные трабекулы левого желудочка	54%
Аневризма межпредсердной перегородки (овальной ямки)	52,5%
Кистозный медианекроз дуги аорты без аневризмы	33%
Арахнодактилия	28%
Долихостеномелия	11%

торые существенно снижали качество жизни больных.

# Результаты морфологического исследования интерстициума миометрия

В группе женщин постменопаузы с ПГ экспрессия коллагена III была  $29 \pm 2\%$  и не отличалась от группы контроля  $(30,7 \pm 4\%, p=0,5)$ . Остальные показатели при ПГ отличались существенно и достоверно были меньше по сравнению с контролем (*таблица 2*), выраженными были изменения по соотношению коллагена I и III типов. При проведении корреляционного анализа выявлена сильная отрицательная связь между коллагеном V типа и фибронектином (r=-0,9; p<0,05, в) контроле r=-0,8; p=0,3.

Таким образом, в строме миометрия при ПГ у женщин в периоде постменопаузы отмечается изменение соотношения коллагенов I и III типов за счет снижения коллагена I типа. Также отмечается уменьшение коллагена V типа, фибронектина и фибулина-5. Между коллагеном V и фибронектином выявлена сильная отрицательная корреляционная связь.

Учитывая высокую частоту находок варикозного расширения вен матки и малого таза (80%), при соединительно-тканной дисплазии, было проведено морфологическое исследование вен матки. Оказалось, что только средний показатель толщины стенок вен соответствовал таковому в группе контроля. Прочие исследуемые показатели у женщин с ПГ основной группы и группы контроля существенно отличались между собой. Так, средняя площадь внутреннего просвета вен субсерозного слоя матки (таблица 3, рис. 2), и площадь экспрессии

Таблица 2 Результаты морфологического исследования миометрия в зависимости от наличия ПГ

Показатель	Пролапс гениталий	Контроль (n = 10)	P
	(n = 30)		
Коллаген I,%	4,6 ± 4	54,8 ± 3	<0,01
Коллаген III,%	29 ± 2	30,7 ± 4	0,5
Соотношение коллагенов I и III	1:6,3	1,8:1	
Коллаген V,%	14 ± 2	$65 \pm 9,3$	0,02
Фибронектин,%	10,9 ± 8	14,7 ± 4	0,03
Фибулин 5,%	0,6 ± 0,2	11,7 ± 1,2	<0,01

**Примечание:** 1/показатели в 1-й и 2-й подгруппах женщин основной группы не отличались между собой — объединены.

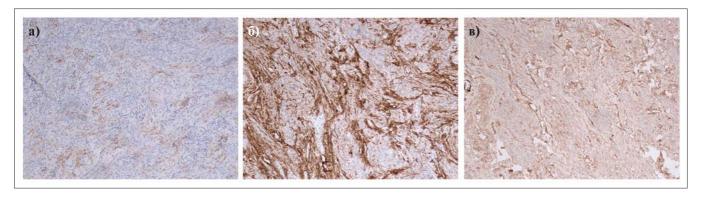


Рисунок 1. Экспрессия коллагена (коричневое окрашивание) I (а), III (б) и V(в) типов в миометрии при пролапсе гениталий. Антитела к коллагену I и V (Santa Cruz), III (BioGenics), x200.

Таблица 3 Средняя площадь внутреннего просвета вен матки и экспрессия коллагенов, фибронектина и фибулина 5 в венах матки в зависимости от наличия ПГ

Показатель	Пролапс	Контроль	P
	гениталий	(n = 10)	
	(n = 30)		
Коллаген I,%	13,4±8	52,6±4	<0,01
Коллаген III,%	36,8±10	28,3±2,4	0,02
Соотношение коллагенов I и III	1:2,7	1,9:1	
Коллаген V,%	16,8±5	58,4±4,5	0,01
Фибронектин,%	11,6±2	15±0,5	0,05
Фибулин 5,%	1,6±0,5	18±3	<0,01
Средняя площадь внутреннего просвета вен матки, мкм²	28682,6 ± 19270,2	6014,2 ± 2797,8	<0,01

**Примечание:** 1/показатели в 1-й и 2-й подгруппах женщин основной группы не отличались между собой — объединены.

коллагена III были больше чем в контроле Средняя относительная площадь экспрессии коллагена I и V типа, также как и средняя относительная площадь экспрессии фибулина-5 и площадь экспрессии фибронектина были меньше, чем в группе контроля. Соотношение коллагена I и III составило 1:2,7 ( $puc.\ 3$ ), в контроле 1,9:1. Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между средней площадью внутреннего просвета вен и средней толщиной стенки вен (r=+0.9; p<0.05; в контроле умеренная положительная корреляционная связь r=+0.64; p<0.05).

Таким образом, при ПГ у женщин постменопаузального возраста в 80% наблюдений определяются признаки варикозного расширения вен субсерозного слоя матки, при этом толщина стенок вен не изменяется. В венах снижается уровень коллаге-

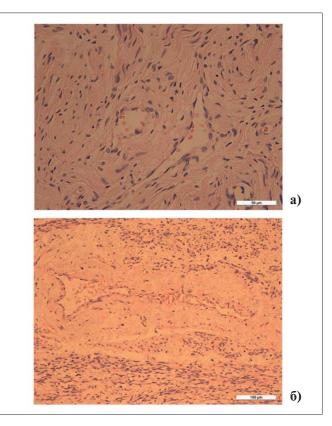


Рисунок 2. Вены субсерозного слоя миометрия в контроле (a) и при пролапсе гениталий (б). Гематоксилин и эозин, x200

на I типа и повышается уровень коллагена III типа. Так же уменьшается коллаген V, фибронектин и фибулин 5. В венах при ПГ отмечается сильная положительная корреляционная связь между средней площадью просвета вен и толщиной их стенок. В целом изменения в венах соответствовали таковым в строме миометрия.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что в литературе достаточное внимание уделено изучению ремоделирования связочного аппарата матки, ее шейки и стенок

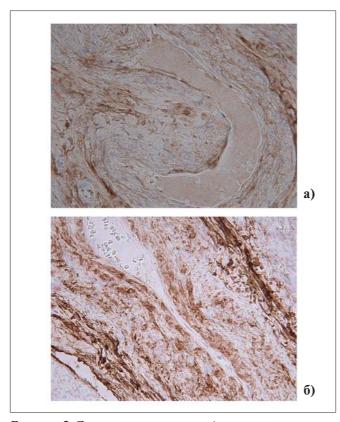


Рисунок 3. Экспрессия коллагена (коричневое окрашивание) I (а) и коллагена III (б) в венах при пролапсе гениталий. Антитела к коллагену I (Santa Cruz), III (BioGenics), x200

влагалища при ПГ (таблица 4), остаются спорными вопросы, касающиеся состояния коллагена и соотношения его типов в связочном аппарате матки. Так, Moalli P. et al. [6] утверждают, что количество коллагена III типа увеличивается по мере нарастания тяжести пролапса тазовых органов. Аналогичного мнения Gabriel B. et al. [7]. Они также отмечали увеличение коллагена III типа в маточно-крестцовых связках при данной патологии, но, по их представлению, потеря эластичности и прочности связок в большей степени связана с изменением соотношения типов коллагенов I и III типов, а не с увеличением или уменьшением отдельного типа. Klutke J. et al высказывают мнение, что в основе пролапса лежит изменение эластина, что связанно с нарушением гомеостаза между лизилоксидазой и фибулином-5 [8, 9]. В доступной литературе нет данных по морфологическому состоянию миометрия при данной патологии. Поэтому в своем исследовании мы акцентировали внимание на изучение именно миометрия у женщин постменопаузы с ПГ, который требовал оперативного лечения. Наиболее яркими клиническими проявлениями при ПГ, помимо выпадения внутренних половых органов, были тяжесть в нижних отделах живота, ощущение инородного предмета во влагалище, нарушение мочеиспускания с од-

Таблица 4 Данные литературы по патоморфологии соединительной ткани половых органов при ПГ

Обзор исследований коллагенов при пролапсе тазовых органов за период 1996-2014 гг.				
Авторы, год	Группа исследования	Находки у пациентов с опущением внутренних половых органог		
Jackson, 1996 [13]	8 женщин в пременопаузе с пролапсом тазовых органов	В эпителии влагалища снижение коллагена I и III, нет изменения в их соотношении		
Kokcu, 2001[14]	24 женщины в пременопаузе с пролапсом тазовых органов	Увеличение коллагенов в связках.		
Liapis, 2001[15]	64 женщины с пролапсом тазовых органов	Снижение коллагена III в маточных связках		
Takano, 2002[12]	10 женщин в пременопаузе и 20 в постменопаузе	Снижение коллагенов в параметрии		
Ewies, 2003[11]	33 женщины с пролапсом тазовых органов	В связках при иммуногистохимическом исследование отмечает повышение коллагена III		
Goepel, 2003[16]	29 женщин в постменопаузе с пролапсом тазовых органов	Снижение коллагенов в связках.		
Moalli, 2004[4]	10 женщин в пременопаузе и 5 женщин в постменопаузе с пролапсом тазовых органов	Снижение коллагена I типа в связках матки, изменение соотношения коллагенов I и III типов.		
Wong, 2003[17]	14 женщин с пролапсом тазовых органов	Снижение всех коллагенов в шейке матки.		
Soderberg, 2004 [18]	22 женщин с пролапсом тазовых органов	Снижение всех коллагенов в связках матки.		
Gabriel, 2005[19]	25 женщин с пролапсом тазовых органов	Повышение коллагена III типа в связках матки.		

Окончание таблицы на стр. 45

Окончание таблицы. Начало на стр. 44

Авторы, год	Группа исследования	Находки у пациентов с опущением внутренних половых органов
Moalli, 2005[6]	31 женщина в пременопаузе и 46 женщин в постменопаузе при пролапсе тазовых органов	Повышение коллагена III типа в стенке влагалища.
lwahashi, 2011 [20]	20 женщин с пролапсом тазовых оганов	Снижение коллагена III в шейке матке.
Vulic, 2011 [21]	46 женщин с пролапсом тазовых органов	Снижение коллагена I в связках матки.
Zhou, 2012 [22]	17 женщин с пролапсом тазовых органов	В стенках влагалища снижение коллагена III, нет изменений в коллагене I
Yucel, 2013 [23]	29 женщин с пролапсом тазовых органов	В связках снижение коллагена I типа и повышение коллагена III.
Han, 2014[24]	60 женщин с пролапсом тазовых органов	Снижение коллагенов I и III типов.

новременным удлинением шейки матки более 3,3 см. Это соответствует наблюдениям других авторов [10].

При морфометрическом анализе стромы миометрия мы обнаружили изменение соотношения коллагенов I и III типов преимущественно за счет снижения коллагена I типа, что отмечают и другие авторы, но в связках матки, шейке матки и стенках влагалища [11,12]. Дополнительно в строме миометрия при ПГ мы обнаружили снижение, в сравнении с данными из группы контроля, экспрессии фибронектина, коллагена V типа и фибулина -5. Это подтверждает более глубокое ремоделирование миометрия при ПГ, как проявлении соединительно-тканной дисплазии.

В целом, сопоставление наших результатов исследования миометрия с данными литературы по изучению связочного аппарата, шейки матки и стенок влагалища показывает, что в строме миометрия проходят те же процессы. Этот факт позволяет прийти к заключению о едином патогенезе описанных состояний в разных отделах генитального аппарата. К тому же у 80% женщин параллельно мы наблюдали признаки варикозного расширения вен, в которых отмечались однотипные с миометрием изменения.

### ВЫВОДЫ

- 1. При ПГ, как проявления синдрома соединительно-тканной дисплазии, патологическое ремоделирование соединительной ткани не ограничивается только связочным аппаратом матки, тканями шейки, стенок влагалища, но распространяется на миометрий, и его вены.
- 2. Признаки морфологического ремоделирования соединительной ткани внутренних и наружных половых органов при ПГ однотипны, сводятся к снижению коллагена I и V, изменению соот-

ношения коллагенов I и III типов, снижению фибронектина и фибулина 5.

### ЛИТЕРАТУРА

- Гусева Е.С., Ларева Н.В., Лига М.Б. и др. Мониторинг вариабельности ритма сердца у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Проблемы женского здоровья. 2014; 9(1): 5–10.
- Knuuti E., Kauppila S., Kotila V. et al. Genitourinary prolapse and joint hypermobility are associated with altered type I and III collagen metabolism. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 1081–5.
- 3. Кадурина, Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Элби, 2009: 714 с.
- Гаспарян С.А., Афанасьева Е.П., Стариченко А.В. Оценка качества жизни больных пролапсом гениталий после реконструктивно-пластических операций на тазовом дне / Мат. 6 межд. Конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродуктологии». М., 2012: 179–80.
- 5. Lim V.F., Khoo J.K., Wong V. et al. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapsed: The role collagen defects. 2014; 54(3): 198–205.
- Moalli P.A., Shand S., Zyczynski H., et al. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. Obstet Gynecol. 2005; 106(5 Pt 1): 953–63.
- 7. Gabriel B., Denschag D., Gobel H., et al. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005; 16(6): 475–9.
- 8. Klutke J., Ji Q., Campeau J., et al. Decreased endopelvic fascia elastin content in uterine prolapse. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87(1): 111–5.
- 9. Khadzhieva M.B., Kamoeva S.V., Chamachenko A.G. et al. Fibulin- 5 gene polymorphism is associated with pelvic organ prolapse. Maturitas. 2014; 78(4): 287–92.
- 10. Mitchell B., Berger M., Rajeev R., et al. Is cervical elongation associated with pelvic organ prolapsed? Int Urogynecol J. 2012; 23(8): 1095–103.

- Ewies A., Al-Azzawi F., Thompson J., et al. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or witout prolapse: a computerixed immunohistomorphometric analysis. Hum. Reprod. 2003; 18(10): 2189–95.
- 12. Takano C., Girao M., Sartori M., et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfuct. 2002; 13(6): 342–5.
- 13. Jackson S., Avery N., Tarlton S., et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. Lancet. 1996; 347(9016): 1658–61.
- 14. Kokcu A., Yanik F., Cetinkaya M., et al. Histopathological evaluation of the connective tissue of the vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. Arch. Gynecol. Obstet. 2002; 266(2): 75–8.
- 15. Liapis A., Bakas P., Pafiti A., et al. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. Eur. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001; 97(1): 76–9.
- 16. Goepel C., Hefler L., Methfessel H., et al. Periurethral connective tissue ststus of postmenopausal women with genital prolapsed with and without stress incontinence. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2003; 82(7): 659–64.
- 17. Moalli P.A. Talarico L.C., Sung V.W., et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190(3): 620–7.
- Wong M.Y., Harmanli O., Agar M., et al. Collagen content of nonsupport tissue in pelvic organ prolapsed and stress urinare incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(6): 1597-9.
- 19. Soderberg M., Falconer B., Bystrom B., et al. Young women with genital prolapsed have a low collagen concentration. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83(12): 1193–8.
- 20. Iwahashi M., Muragaki Y. Decreased type III collagen expression in human uterine cervix of prolapsed uteri. Exp Ther Med. 2011; 2(2): 271–4
- 21. Vulic M., Strinic T., Tomic S. et al. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 155: 225-8.
- 22. Zhou L., Lee J.H., Wen Y. et al. Biomechanical properties and associated collagen composition in vaginal tissue of women with pelvic organ prolapse. J Urol 2012; 188: 875–80.
- 23. Yucel N., Usta A., Guzin K., et al. Immunohistochemical analysis of connective tissue in patients with pelvic organ prolapse. J Mol Histol. 2013; 44: 97–102.
- 24. Han L., Wang L., Wang Q., et al. Association between pelvic organ prolapsed and stress urinary incontinence with collagen. Exp Ther Med.2014; 7(5): 1337–41.

### REFERENCES

- 1. Guseva E.S., Lareva N.V., Liga M.B. et.al. Monitoring of variability of rhythm of heart in pregnant woman with undifferentiated dysplasia of connective tissue. Problems of women's health. 2014; 9(1): 5–10.
- Knuuti E., Kauppila S., Kotila V. et al. Genitourinary prolapse and joint hypermobility are associated with altered type I and III collagen metabolism. Arch Gynecol Obstet. 2011; 283: 1081–5.
- 3. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Dysplasia connective tissue SPb.: Elbi, 2009: 714.
- 4. Gasparyan S.A., Afanasyeva E.P., Starichenko A.V. Assessment of quality of life of patients with prolapse of genitals after reconstructive-plastic operations on pelvic floor. Materials of 6 international congress on reproductive medicine «Problems of reproduction». M., 2012: 179–80.
- 5. Lim V.F., Khoo J.K., Wong V. et al. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapsed: The role collagen defects. 2014; 54(3): 198–205.
- 6. Moalli P.A., Shand S., Zyczynski H., et al. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. Obstet Gynecol. 2005; 106(5 Pt 1): 953–63.
- Gabriel B., Denschag D., Gobel H., et al. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005; 16(6): 475-9.
- 8. Klutke J., Ji Q., Campeau J., et al. Decreased endopelvic fascia elastin content in uterine prolapse. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87(1): 111–5.
- 9. Khadzhieva M.B., Kamoeva S.V., Chamachenko A.G. et al. Fibulin- 5 gene polymorphism is associated with pelvic organ prolapse. Maturitas. 2014; 78(4): 287–92.
- 10. Mitchell B., Berger M., Rajeev R., et al. Is cervical elongation associated with pelvic organ prolapsed? Int Urogynecol J. 2012; 23(8): 1095–103.
- Ewies A., Al-Azzawi F., Thompson J., et al. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or witout prolapse: a computerixed immunohistomorphometric analysis. Hum. Reprod. 2003; 18(10): 2189–95.
- 12. Takano C., Girao M., Sartori M., et al. Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfuct. 2002; 13(6): 342–5.
- 13. Jackson S., Avery N., Tarlton S., et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. Lancet. 1996; 347(9016): 1658–61.
- 14. Kokcu A., Yanik F., Cetinkaya M., et al. Histopathological evaluation of the connective tissue of the vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. Arch. Gynecol. Obstet. 2002; 266(2): 75–8.
- 15. Liapis A., Bakas P., Pafiti A., et al. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and

- pelvic floor prolapse. Eur. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001; 97(1): 76-9.
- 16. Goepel C., Hefler L., Methfessel H., et al. Periurethral connective tissue ststus of postmenopausal women with genital prolapsed with and without stress incontinence. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2003; 82(7): 659–64.
- 17. Moalli PA. Talarico LC, Sung VW., et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190(3): 620–7.
- Wong M.Y., Harmanli O., Agar M., et al. Collagen content of nonsupport tissue in pelvic organ prolapsed and stress urinare incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(6): 1597-9.
- 19. Soderberg M., Falconer B., Bystrom B., et al. Young women with genital prolapsed have a low collagen concentration. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83(12): 1193–8.

- 20. Iwahashi M., Muragaki Y. Decreased type III collagen expression in human uterine cervix of prolapsed uteri. Exp Ther Med. 2011; 2(2): 271–4.
- 21. Vulic M., Strinic T., Tomic S. et al. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 155: 225–8.
- 22. Zhou L., Lee JH., Wen Y. et al. Biomechanical properties and associated collagen composition in vaginal tissue of women with pelvic organ prolapse. J Urol. 2012; 188: 875–80.
- 23. Yucel N., Usta A., Guzin K., et al. Immunohistochemical analysis of connective tissue in patients with pelvic organ prolapse. J Mol Histol. 2013; 44: 97–102.
- 24. Han L., Wang L., Wang Q., et al. Association between pelvic organ prolapsed and stress urinary incontinence with collagen. Exp Ther Med. 2014; 7(5): 1337–41.

Статья поступила 16.09.2014. Принята к печати 15.12.2014.

# ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

М.Е. Евсевьева, О.В. Сергеева, В.Н. Добросельский, М.В. Ерёмин, М.В. Ростовцева, Т.А. Смирнова, М.В. Литвинова, З.В. Кумукова

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь

К настоящему времени имеются лишь единичные данные об особенностях центрального аортального давления (ЦАД) у молодых. Недостаточно освещены гендерные аспекты центральной гемодинамики у данного контингента. Между тем, уже установлен прогностический потенциал этих показателей для оценки риска развития негативных последствий АГ. Материал и методы. В центре здоровья СтГМУ обследовано 78 студентов (40 юношей, 38 девушек в возрасте от 19 до 23 лет) в рамках очередного диспансерного осмотра. Кроме скрининга основных факторов риска проводили оценку ЦАД с помощью программно-диагностического комплекса BPLabVasotense Office (OOO «Петр Телегин», Новосибирск). Цель исследования. Оценить гендерные особенности показателей ЦАД и их взаимосвязей с основными параметрами периферической гемодинамики у лиц молодого возраста. Результаты. У молодого контингента показатели не только периферического, нои центрального АД характеризуются определенными гендерными особенностями. Юноши отличаются более высокими параметрами центрального и периферического систолического и пульсового давления, а также более значительной амплификацией пульсового давления. Для девушек характерен заметно более высокий уровень индекса аугментации центрального пульсового АД и слегка более высокие показатели центрального и периферического диастолического давления. Встречаемость разных гемодинамических вариантов прегипертензии/гипертензии зависит от пола — в сумме системная и скрытая формы, отличающиеся присутствием повышенного центрального АД и увеличенного индекса аугментации, в три раза чаще регистрируются среди юношей. Только среди них встречается также и ложная форма. Эти данные полезно учитывать работникам центров молодежного здоровья и студенческих поликлиник при формировании групп риска и индивидуализированных профилактических программ в процессе диспансеризации лиц молодого возраста.

Ключевые слова: центральное аортальное давление, молодой возраст, аугментация, амплификация.

### Gender features of central aortic pressure in young adults

M.E. Evseveva, O.V. Sergeev, V.N. Dobroselsky, M.V. Eremin, M.V. Rostovtseva, T.A. Smirnov, M.V. Litvinov, Z.V. Kumukova «Stavropol State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol

To date, there are only few data on the characteristics of the central aortic pressure (CAP) in the young. Insufficiently gender aspects of central hemodynamics in this group of individuals. Meanwhile, the already established prognostic potential of these indicators to assess the risk of adverse consequences of hypertension. Material and Methods: The health center StGMU surveyed 78 students (40 boys, 38 girls aged from 19 to 23y.o.) within the next dispensary inspection. In addition to screening the main risk factors were evaluated using the CAP and software diagnostic complex BPLabVasotense Office (OOO «Peter Telegin», Novosibirsk). Objective: To evaluate gender-specific DAC indicators and their relationships with the main parameters of peripheral hemodynamics in young adults. **Results:** The young contingent not only peripheral figures, noi central aortic pressure characterized by certain gender characteristics. Boys are more high performance central and peripheral systolic and pulse pressure, as well as greater pulse pressure amplification. For girls is characterized by significantly higher levels of augmentation index of central pulse pressure and slightly higher rates of central and peripheral diastolic pressure. Occurrence of different hemodynamic options prehypertension/hypertension depends on gender — in the amount of system and hidden forms, characterized by the presence of high blood pressure and an enlarged central augmentation index, three times more often found among boys. Only some of them are also false form. This data is useful to consider the youth health center employee and student health centers in the formation of high-risk groups and individualized prevention programs in the clinical examination of young people.

**Key words:** central aortic pressure, young age, augmentation, amplification.

### 

Евсевьева Мария Евгеньевна, профессор, д.м.н., Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии СтГМУ, руководитель Центра студенческого здоровья СтГМУ. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Сергеева Оксана Владимировна, доцент кафедры факультетской терапии СтГМУ, к.м.н. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Mupa, 310

**Добросельцев Владимир Николаевич**, клинический ординатор кафедры факультетской терапии СтГМУ. **Адрес:** 355003, Ставрополь, ул. Мира, 310

Ерёмин Михаил Владимирович, к.м.н. и к.юр.н., врач ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». Адрес: 355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1

Ростовцева Мария Владимировна, соискатель кафедры факультетской терапии СтГМУ. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Mupa, 310

Смирнова Татьяна Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии СтГМУ. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Миpa, 310

Проблема высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний уходит своими корнями в молодой и даже детский возраст [1, 2], так как именно тогда формируются негативные поведенческие стереотипы, которые затем выступают в роли факторов сердечно-сосудистого риска [3, 4]. В аспекте эффективной борьбы с указанными заболеваниями особую значимость приобретает раннее выявление основных факторов риска (ФР), негативное влияние которых на деятельность сердечнососудистой системы начинает сказывается уже в молодом возрасте, несмотря на короткий анамнез присутствия этих факторов [5, 6, 7]. Привычный стиль жизни современных юношей и девушек, подверженный несомненному влиянию молодежной субкультуры, часто ассоциирован с перспективными угрозами сердечно-сосудистому благополучию в будущем [8, 9]. Своевременное выявление различных поведенческих ФР, как известно, является первым этапом диспансеризации и служит залогом их успешной коррекции в процессе ее проведения [10, 11]. Доказано, что самая эффективная профилактика - это ранняя профилактика. От диспансеризации молодежи можно ожидать максимальной отдачи в аспекте сохранения сердечно-сосудистого здоровья всей популяции в целом [12, 13]. Такая диспансеризация способна оказать отсроченное, но реальное влияние на состояние здоровьесбережения лиц в трудоспособном возрасте. Однако для ее успешного проведения необходима база нормативных данных, которые по отношению к данной возрастной категории недостаточно накоплены до сих пор. Для диспансеризации молодежи также не определены наиболее подходящие функциональнодиагностические методы выявления ранних изменений деятельности сердечно-сосудистой системы.

К настоящему моменту достаточно полно у молодого контингента изучены показатели суточного профиля АД, а также их зависимость от присутствия основных факторов сердечно-сосудистого риска на основе определения корреляционной взаимосвязи этих факторов с показателями суточного мониторирования (СМ) давления [14]. Продемонстрирована также довольно частая встречаемость у молодых людей изолированной офисной, изолированной амбулаторной (маскированной) и стабильной АГ [15]. На современном же этапе представляется актуальным углубленное изучение параметров центрального АД (ЦАД) и различных вариантов его возможного повышения [16]. Результаты исследований последнего времени свидетельствуют, что ЦАД в большей степени, чем АД, измеренное на плече, отражает кровоток в коронарных, мозговых сосудах [17, 18], и по этой причине является более значимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшем [19, 20]. Контурный анализ центральной пульсовой волны дает возможность лучше понять участие разнообразных механизмов в развитии различных типов предгипертензии и гипертензии [21-23]. Хорошо изучена к настоящему времени роль аугментации при наличии жестких сосудов за счет возрастных изменений, то есть у людей пожилого и старческого возраста [19, 20]. Также установлено, что повышение центрального САД в результате аугментации пульсового аортального АД (ПАД) – это прогностически более важно, чем только повышение периферического САД, так как увеличивается риск развития в дальнейшем всех отрицательных последствий гипертонии [21, 22]. Однако параметры ЦАД, а также их возможные отклонения у молодежи в зависимости от пола остаются не исследованными. Между тем именно этот метод мог быть полезным и перспективным для использования в процессе массовых обследований молодежного контингента.

Цель — изучить особенности показателей центральной гемодинамики у студенческой молодежи с учетом половой принадлежности обследуемых в процессе диспансеризации в центре студенческого здоровья.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования — центр студенческого здоровья Ставропольского государственного медицинского университета в рамках проекта «ВУЗ – территория здоровья».

### Участники исследования

В исследование включали всех последовательно обратившихся в центр студентов 3-4 курсов различных факультетов в рамках очередного медосмотра, проводимого по соответствующему графику при отсутствии у них на момент обследова-

### 

**Литвинова Мария Владимировна,** аспирант кафедры факультетской терапии СтГМУ. **Адрес:** 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

**Кумукова Зурида Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии СтГМУ. **Адрес:** 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

ния признаков ОРЗ/ОРВИ, беременности, значимой внутренней патологии. Не включали профессиональных спортсменов. Всего проанализированы результаты обследования 78 человек (40 лица мужского и 38 женского пола) в возрасте от 19 до 23 лет.

### Обследование

Проводили структурированное анкетирование для выявления индивидуального профиля имеющихся ФР и особенностей анамнеза. Курившим считался человек, выкуривающий хотя бы одну сигарету в день в течение последнего месяца и более или бросивший курить менее чем год назад по данным соответствующей анкеты и данным тестирования с помощью смоуклайзера - газоанализатора SmokeCheck (MicroMedicalLtd., Великобритания). Проводили конституционально-антропометрическое исследование с определением индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и количества внешних стигм дизэмбриогенеза. Степень избытка или недостатка массы тела оценивали по индексу Кетле в соответствии с классификацией ВОЗ (1998). Также учитывали наследственность, отягощенную по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, гиподинамию, нерациональное питание, низкую стресс-устойчивость и наличие очагов хронической инфекции. Наличие дислипидемии и гипероценивали методом гликемии полосочной экспресс-диагностики. Анализу подвергались также представленные амбулаторные медицинские карты за предшествующий период жизни.

Изучение параметров центрального аортального давления осуществляли с помощью диагностического комплекса BPLab (компания ООО «Петр Телегин», Новосибирск) в рамках программного обеспечения по технологии Vasotens Office. При этом использовали осциллометрический метод оценки параметров центральной и периферической гемодинамики в формате однократного измерения. В качестве чувствительного датчика применялась обыкновенная манжета. Кроме традиционных параметров АД плечевой артерии, анализировались такие показатели, как систолическое АД аортальное (SYSao/CAДао), диастолическое АД аортальное (DIAao/ДАДао), пульсовое АД аортальное (РРао/ПАДао), среднее АД аортальное (МВРао/СрДао), длительность периода изгнания левого желудочка (ЕD), индекс аугментации в аорте (AIxao), амплификация пульсового давления (РРА) и индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR). Студенты заранее предупреждались о необходимости за три дня до исследования не употреблять энергетические напитки, кофе, придерживаться привычного стиля питания, а также избегать стрессовых ситуаций.

Трактовка полученных результатов строилась на принципах рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) Европейского и Российского кардиологических обществ (ESC, 2013; PKO, 2013) с учетом последних данных Европейской ассоциации специалистов по артериальной гипертензии (ESH, 2014) относительно возрастной специфики нормативных данных для молодежной популяции [16, 24]. Исходя из этих данных, у студентов АГ диагностировалась при офисном измерении АД на плечевой артерии 140/90 мм рт. ст. и выше, а прегипертензия  $(\Pi\Gamma)$  — при наличии уровня АД 125/75 — 139/89 мм рт. ст. В соответствии с упомянутыми установками проводили сопоставление показателей центрального и периферического АД, что позволяло дифференцировать разные виды ПГ/АГ, характеризующиеся различной прогностической значимостью [16, 21, 25]. Выявление повышенного центрального АД в изолированном виде свидетельствовало о наличии скрытой ПГ/АГ, а в сочетании с подъемом АД на плечевой артерии — о системной  $\Pi\Gamma/\Lambda\Gamma$ . Повышенное же периферическое давление при нормальном центральном АД давало возможность регистрировать у студентов ложную  $\Pi\Gamma/A\Gamma$ . Для автоматической тубуляции всех показателей измерения пульсовой волны использовалась операционная система BPStat® версия 05.00.04 (Petr Telegin).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8. Данные представлены в виде медиан Ме (5—95 перцентили). Сравнительный анализ количественных признаков проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни. Достоверными различия считались при  $p \leq 0.05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ встречаемости  $\Phi P$  у обследованных свидетельствовал о том, что две трети студентовмедиков (52 человека из 78, то есть 66,7%) имели один и более  $\Phi P$ . Из них почти у половины выявлялось два и более  $\Phi P$ . Лиц без  $\Phi P$  было заметно больше среди девушек — 14 (36,8%) против 8 (20,5%). Отягощенная наследственность отмечалась у 19 девушек (50%) и 18 юношей (42,8%). При этом отягощенная наследственность в изолированном виде выявлена у 11 девушек (29,0%) и у 4 юношей (10,2%), то есть неблагоприятный семейный фон и поведенческие  $\Phi P$  сочетались у юношей заметно чаще, чем у девушек. Частота модифицируемых  $\Phi P$  была существенно большей у юношей, чем у девушек. Так, избыточная масса тела, курение и

повышенное АД зарегистрированы у 7,8%, 5,4%, 7,8% девушек и 23,8%, 21,4%, 23,8% юношей. Случаи сочетанного наличия избыточной массы тела и повышенного АД выявлены лишь у трех юношей (7,5%). Между тем, нерациональным свое питание признавали почти четверть девушек — 23,7% и лишь 7,5% юношей. Очаговая хроническая инфекция встречалась примерно одинаково — у пятой части тех и других.

Из данных таблицы 1 следует, что у юношей имели место более высокие значения гемодинамических показателей, чем у девушек. Различия параметров периферической гемодинамики были гораздо значительнее, чем центральной. Так, если разница значений медиан у юношей и девушек по аортальному систолическому АД и аортальному пульсовому составляла всего лишь 4 и 3 мм рт. ст., то разница по периферическому систолическому АД и периферическому пульсовому АД равнялась уже 8 и 9 мм рт. ст. Эти различия между двумя сравниваемыми группами для периферических величин систолического и пульсового АД достигали достоверного уровня ( $p \le 0.05$ ). При этом у юношей значения медиан центрального и периферического систолического АД одинаковые, в то время как у

Таблица 1 Показатели периферического и центрального аортального давления у лиц молодого возраста с учетом пола

Показатели	Юноши Ме, V25-75	Девушки Ме, V25-75
САД, мм рт. ст.	124 (114-130)	116 (104-120)*
ДАД, мм рт. ст.	71 (64–77)	71 (68–78)
СрАД, мм рт. ст.	86 (84-94)	88 (82-93)
ПАД, мм рт. ст.	52 (44-46)	43 (39-48)*
ЧСС, в 1 минуту	70 (64-76)	74 (66-80)
САДао, мм рт. ст.	109 (101-112)	105 (100-103)
ДАДао, мм рт. ст.	71 (66-79)	73 (70-80)
СрАДао, мм рт. ст.	86 (84-94)	88 (82-93)
ПАДао, мм рт. ст.	35 (32-44)	32 (28-37)
САД-САДао, мм рт. ст.	16 (13-19)	10 (8-14)
ДАД-ДАДао, мм рт. ст.	-1 (-2-(-1))	-2 (-2-(-1))
ПАД-ПАДао, мм рт. ст.	18 (13-20)	12 (10-15)
Alxao, %	-4 (-10-(-4))	5 (0-12)*
PPA, %	147 (139-154)	139 (132-146)
ED, mc	277 (262-294)	311 (282-330)
SEVR, %	154 (130-172)	128 (112-148)
ИМТ, кг/м²	22 (20,7-25,1)	20,7 (19,2-23,2)

**Примечание:** \* -p < 0.05.

девушек периферическое диастолическое АД на 2 мм ниже, чем центральное диастолическое АД.

Из данных, представленных в таблице, видно также, что относительный показатель амплификации пульсового давления (РРА) у юношей также оказался несколько выше - 147% против 139%. Степень же амплификации периферического систолического и периферического пульсового АД по абсолютным величинам (САД-САДао и ПАД-ПА-Дао) оказалась заметно больше у юношей, хотя эти различия по сравнению с девушками не достигали достоверного уровня. А при сопоставлении индивидуальных показателей периферического и центрального пульсового АД в двух сравниваемых группах отмечены случаи с заметно более высокой степенью амплификации, доходящей до 25-30 мм рт. ст. у отдельных студентов-юношей. При этом у некоторых молодых людей такая степень амплификации сочеталась только с высоким периферическим систолическим АД и у части - еще и с повышенным центральным систолическим АД. Такое сопоставление описанных показателей позволяло дифференцировать ложную и системную АГ/ПГ. Нормальное же периферическое давление при повышенном центральном АД давало возможность выявлять у студентов маскированную или латентную  $A\Gamma/\Pi\Gamma$ .

При этом показатели среднего и диастолического АД, как периферического, так и аортального мало отличались в двух анализируемых группах.

Из 78 обследованных у трех юношей (3,8%) выявлена АГ 1 ст. традиционным способом, среди девушек случаев АГ не было отмечено.

В остальных случаях повышенное АД укладывалось в оговоренные выше рамки ПГ. Именно по причине использования таких диагностических критериев количество лиц с ПГ по результатам традиционного измерения составило 29,5% от общего числа обследованных (среди всех девушек 7,8% и среди всех юношей 57,5%).

Индивидуальный сравнительный анализ результатов периферического и центрального АД каждого обследованного привел к увеличению числа лиц с повышенным давлением по сравнению с традиционным этапом измерения, а также позволил оценить гемодинамические особенности  $\Pi\Gamma/A\Gamma$  у изученного контингента. Оказалось, встречаемость различных вариантов повышения АД в значительной степени зависит от пола (рис. 1 и 2). Системная  $\Pi\Gamma/A\Gamma$ , отличающаяся повышением АД, как на плечевой артерии, так и в аорте, у юношей встречалась в пять раз чаще, чем у девушек. Ложная  $\Pi\Gamma/A\Gamma$ , характеризующаяся изолиро-

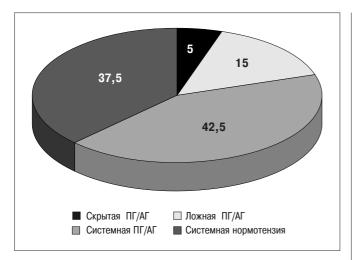


Рисунок 1. Представленность различных вариантов прегипертензии/гипертензии среди юношей

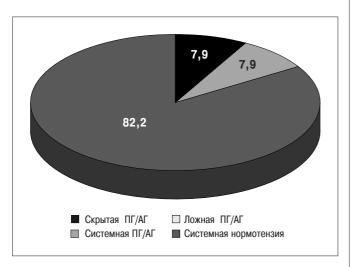


Рисунок 2. Представленность различных вариантов прегипертензии/гипертензии среди девушек

ванным повышением АД на периферии, отмечена практически у каждого шестого юноши и ни разу не зарегистрирована среди девушек. Скрытая же  $\Pi\Gamma/A\Gamma$ , соответствующая изолированному повышению аортального АД, регистрировалась наиболее редко и почти в одинаковой степени, как среди юношей, так и среди девушек.

У девушек (*таблица*) длительность периода изгнания левого желудочка (ED) оказалась несколько более значительной при наличии более высокой частоты сердечного ритма. Соответственно индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), отражающий параметры диастолической функции миокарда, зафиксирован у них по сравнению с юношами на более низком уровне, что указывает на менее благоприятные условия для расслабления сердечной мышцы.

Иными словами, представленные выше данные свидетельствуют о заметном влиянии пола на

многие показатели как периферической, так и центральной гемодинамики лиц молодого возраста. Эти данные указывают на необходимость выработки пол-ассоциированных нормативов не только периферического, но и центрального АД, что необходимо для эффективного формирования групп риска в процессе молодежной диспансеризации и корректного определения долгосрочного прогноза по развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в дальнейшем.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Значимость своевременной диагностики  $\Pi\Gamma$  для лиц молодого возраста доказана [5]. Необходимость раннего выявления  $\Pi\Gamma$  обусловлена, как выяснилось, достаточно широкой ее распространенностью у данного контингента, особенно среди мужской его части, а также наличием у молодежи тесной взаимосвязи  $\Pi\Gamma$  с наличием основных  $\Phi P$ .

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, во-первых, уже в молодом возрасте возможно формирование тенденции к раннему повышению АД по типу  $\Pi\Gamma$  вплоть до явной  $A\Gamma$ , которые нередко ассоциированы с увеличением аортального пульсового АД и его аугментации.

Во-вторых, пол откладывает несомненное влияние на варианты раннего формирования  $\Pi\Gamma$  и  $A\Gamma$  у молодого контингента.

Сравнительный анализ показателей центральной и периферической гемодинамики с учетом пола позволил более дифференцированно подойти к оценке участия тех или иных изменений прямой и обратной волн в механизмах повышения АД юношей и девушек. Полученные данные указывали на присутствие вклада демпферной дисфункции аорты и ретроградного возврата крови в повышение АД у части обследованных лиц. Иными словами, уже в возрасте 19-23 лет вполне возможно снижение эластических свойств крупных сосудов, которое обычно описывают у лиц старшей возрастной группы. Представленные результаты показывают возможность становления таких нарушений в молодости и в первую очередь среди юношей с наличием ФР. Именно такой вариант ПГ и АГ, обусловленный механизмом формирования повышенной ригидности магистральных артерий, расценивают как наиболее неблагоприятный [16, 18] по причине повышенного риска развития самых негативных последствий такой АГ в виде осложнений со стороны церебрального и коронарного сосудистых бассейнов. Индекс аугментации (АІх) или индекс прироста пульсового АД аорты, отражающий, как известно, жесткость сосудистой стенки и повышение

амплитуды волны, отраженной от бифуркации аорты, у юношей находился в негативном диапазоне значений, а у девушек в позитивном, что отражает принципиальные различия в соотношении прямой и отраженной пульсовых волн у представителей разного пола. Более высокое значение AIх в женской группе нашего исследования подтверждают наблюдения других авторов и увязываются с их особенностями строения сосудистого дерева [25, 26].

Несмотря на то, что в среднем у девушек индекс аугментации пульсового аортального давления достоверно выше, чем у юношей, но аортальное систолическое и аортальное пульсовое давление оказывается выше у юношей. Причем у части из них эти показатели указывают на наличие центральной ПГ/АГ, которые, как свидетельствуют наши результаты, реализуясь в виде изолированной (скрытой) или системной форм, в сумме регистрируются почти у половины обследованных юношей. В подавляющем большинстве у этих юношей были те или иные факторы сердечно-сосудистого риска или их сочетание. У девушек такие варианты повышения АД регистрировались в три раза реже и также исключительно среди носительниц различных ФР.

В группе обследованных девушек нам вообще не встретились случаи чрезмерной амплификации пульсовой волны, то есть выше 25-30 мм рт. ст., что объясняло в значительной степени отсутствие у них ложной формы ПГ/АГ. В группе юношей отмечены случаи с высокими абсолютными показателями амплификации пульсового аортального давления до 25-30 мм рт. ст., которое нередко сочеталось с изолированным повышением периферического давления, что позволяло говорить о наличии ложной ПГ/АГ. Системная же нормотензия регистрировалась среди юношей в 2,2 раза реже по сравнению с девушками. Единичные работы, поизучению упруго-эластических священные свойств артерий у лиц активного возраста, отличаются отсутствием единообразия оценок и суждений [26, 27]. Традиционным является мнение о возможности развития системной гипертензии с повышением не только периферического, но центрального АД у лиц зрелого и пожилого возраста, у которых имеются явные причины для снижения демпфирующей способности крупных сосудов [19, 20, 25]. Наши данные свидетельствуют о возможности формирования этих отклонений еще в молодости, в первую очередь среди юношей – носителей различных факторов сердечно-сосудистого риска.

Большую частоту выявления повышенного АД в нашем исследовании можно объяснить включением не только явной АГ в учитываемые признаки,

но и ПГ. Причем, последняя регистрировалась не только в интервале от 130/85 до 139/89 мм рт. ст., соответствующего градации высокого нормального давления. В соответствии с последними установками Европейского Общества по изучению АГ (2014) применительно к данному возрасту мы пользовались критериями ПГ начиная с уровня 125/75 мм рт. ст. [16, 25]. Высокие цифры встречаемости случаев повышенного АД обусловлены возможностью выявления скрытой формы изолированного повышения ЦАД, которая Явная же АГ 1 степени выявлена лишь у трех юношей, что составило 3,7% от общего числа всех обследованных лиц. Приведенные выше высокие цифры встречаемости повышенного АД обусловлены также включением не только прегипертензии/гипертензии, доступной для традиционного определения на плечевой артерии (ложная и системная), но и скрытой формы, характеризующейся изолированным повышением ЦАД, которая выявлялась у девушек так же часто, как и системная форма, а у юношей она заметно уступала по частоте системной ПГ/АГ. Изолированное повышение давления в аорте [25] указывает на целесообразность выполнения исследования центрального давления у юношей и девушек в процессе их диспансеризации, так как традиционным методом такая форма ПГ/АГ не может быть оценена. Необходимы дальнейшие исследования среди указанного контингента для определения показаний по включению молодых людей в соответствующую группу риска, подлежащую углубленному обследованию в аспекте оценки параметров ЦАД. В современной литературе уделяется внимание наличию у молодых людей изолированного повышения АД на плечевой артерии [21, 23]. Это, следует полагать, более благоприятная форма АГ, без существенного подъема центрального ПАД за счет аугментации [16, 25]. В нашем материале у юношей такая ложная  $\Pi\Gamma/A\Gamma$  регистрировалась в 15,0%. У девушек же в представленной группе обследования она вообще не встретилась.

Таким образом, использованная методика контурного анализа центральной пульсовой волны у лиц молодого возраста позволяет определить участие различных механизмов в повышении АД на самых ранних стадиях формирования  $\Pi\Gamma/\Lambda\Gamma$  — росте амплификации, или амплификации, или того и другого одновременно. Понимание этих механизмов, в свою очередь, дает возможность осуществления дифференцированной донозологической диагностики изменений гемодинамического статуса у молодых представителей на ранней преморбидной стадии заболевания.

Такой подход будет способствовать совершенствованию профилактических и корригирующих технологий, предназначенных для сохранения и укрепления благополучия студенческой молодежи. Несомненно, в такой оптимизации нуждаются формы и методы существующей диспансеризации учащейся молодежи, здоровьесбережению которой последнее время уделяется все больше внимания, как в зарубежных [28, 29], так и отечественных учебных заведениях [30, 31].

### ВЫВОДЫ

- 1. У студентов-медиков 3–4 курса профиль выявляемых модифицируемых факторов риска СС заболеваний носит довольно четкий гендерный характер. Указанные факторы в 3–4 раза чаще встречаются среди юношей по сравнению с девушками.
- 2. От пола лиц молодого возраста зависят показатели не только периферической, но и центральной гемодинамики. Юноши отличаются более высокими параметрами аортального систолического и аортального пульсового АД, амплификации пульсового давления и индекса эффективности субэндокардиального кровотока. У девушек же регистрируются более высокие показатели индекса аугментации пульсового давления или индекса прироста, а также продолжительности периода изгнания и частоты ритма сердца.
- 3. Тенденция к повышению систолического АД от аорты к плечевой артерии больше выражена у юношей, а тенденция к снижению диастолического АД от центра к периферии, напротив, больше присутствует у девушек.
- 4. Представленность разных гемодинамических вариантов ПГ/АГ среди молодежи также несет четкий гендерный отпечаток в сумме системная и скрытая формы, отличающиеся присутствием повышенного центрального АД и увеличенного индекса аугментации, в три раза чаще регистрируются среди юношей. Только среди них встречается также и ложная форма ПГ/АГ.
- 5. Необходимо интенсифицировать дальнейшие исследования параметров центрального аортального АД среди молодежи для накопления полноценного банка данных с целью выработки корректных нормотивных показателей с учетом половых и возрастных особенностей. Такой информационный ресурс необходим для формирования эффективной системы молодежной диспансеризации, для своевременного выявления лиц с повышенным риском на са-

мых ранних этапах СС континуума с целью проведения дифференцированных превентивных мероприятий.

### ЛИТЕРАТУРА

- 1. World Health Organization (WHO). The World Health Report about non-comminicable diseases. Geneva, 2010.
- 2. European Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation and European Heart Network, 2005.
- Ford E, Greenlund K, Hong Y Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. Circulation. 2012: (125): 987–95.
- 4. World Health Organization (WHO): Global strategy for prevention and control of non-comminicable diseases. Geneva, 2008.
- 5. Евсевьева М.Е., Мищенко Е.А., Ростовцева М.В. и др. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии. Артериальная гипертензия. 2013; 19 (3): 263–9.
- 6. Yang Q, Cogswell M, Flanders W, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. JAMA. 2012; 307(12): 1273–83.
- Sundström A., Neovius M., Tynelius P., Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. BMJ. 2011; 342: d643
- 8. McGill H., McMahan C. Pathology of Atherosclerosis in Youth and the Cardiovascular Risk Factors. In: Pediatric Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Eds. R.M. Lauer, T.L. Burns, S.R. Daniels. Oxford, 2006; 3–26.
- 9. Evsevyeva ME, Rostovtseva MV, Galkova IJ, et al. About correlation of socio-psychological status and factors of cardiovascular risk at young men. EUSUHM Congress 2013: Breaking down the Barriers: reducing health inequalities for Europe's children and young people. London, 2013; 37–8.
- 10. US Preventive Services Task Force Web site. Topic page. Behavioral counseling in primary care to promote a healthy diet in adults at increased risk for cardiovascular disease. 2003. http://www.uspreventiveservicestaskforce. Web site: org/uspstf/uspsdiet.htm. Accessed February 12, 2012.
- 11. Instruction of the Ministry of Healthcare of Russian Federation №1006n 03.12.2012: About Conformation of Order of Prophylactic System of the Appointed Groups of Population. http://medspecial.ru/forum/forum88/topic843 website
- 12. Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Никулина Г.П. и др. Пути совершенствования диспансеризации молодых людей с угрозой развития сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте. Профилактическая медицина. 2008; 3: 40–3.
- 13. Чукаева И.И, Шургая М.А., Кашежева Н.Н., и др. Проблемы ранней диагностики и профилактики заболеваний. Форми-

- рование здорового образа жизни. Медицинский процесс. 2011; 3: 25-31.
- 14. Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Никулина Г.П. и др. О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечнососудистого риска и дисрегуляции АД у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (2): 41–6.
- 15. Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Никулина Г.П., и др. Суточный профиль артериального давления и факторы сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008: 4 (7): 30–5.
- 16. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34: 2159–219.
- 17. Segers P. Basic principles of wave reflection and central pressure. In: Laurent S, Cockroft J. Central aortic blood pressure. 2008;16(3): 9–25.
- 18. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006; 27(21): 2588–605.
- 19. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003; 34(5): 1203–06.
- 20. Williams B., Lacy P., Thom S. et al. CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006; 113(9): 1213–25.
- 21. O'Rourke M., Vlachopoulos C., Graham R. Spurious systolic hypertension in youth. Vascular Medicine. 2000; 5 (3): 141–5.
- 22. Милягина И.В., Милягин В.А., Грекова М.В., Коптева В.В. Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертонии у молодых. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 4: 14–21.
- 23. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. Am. J. Hypertens. 2003; 16 (3): 229–32.
- 24. Ntineri A., Kollias A., Charokopakis A., et al. 24-hour ambulatory central BP and preclinical target organ damage in adolescents and young adults. J Hypertension. 2014; 32, e-Supplement 1: 133–4.
- 25. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. http://www.rasfd.com/index.php? productID=723
- 26. Vaidya P., Van De Laar R., Van Greevenbroek M., et al. Greater central-to-peripheral pulse pressure amplification in diabetes and obesity: the relative mediating role of arterial stiffness, heart rate and wave reflection. THE CODAM STUDY. J Hypertension. 2014; 32: e-Supplement 1: 116.
- 27. Tabara Y., Takahashi Y., Setoh K., et al Increased aortic wave reflection and smaller puls pressure amplification in smokers

- and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: THE NAGAHAMA STUDY. Int J Cardiol. 2013 Oct 3; 168(3): 2673–7.
- 28. FSHS (Finnish Student Health Service): General Health http://www.yths.fi/en/appointments\_and\_advice web cite.
- 29. University of Western Ontario: Health Services. Staff and Faculty Health. http://www.shs.uwo.ca/healthandwellness/index.html web cite.
- 30. Муравьева В.Н., Еремин В.А., Еремин М.В. и др. Центр студенческого здоровья: основные направления работы на современном этапе. Профилактическая медицина. 2013; 1: 8–12.
- 31. Евсевьева М.Е., Галькова И.Ю., Русиди А.В., и др. Электронная платформа CMS LIME SURVEY как инновационная форма скрининга и укрепления здоровья студентов Российский кардиологический журнал. 2013; 2 (2): 50–51.

### REFERENCES

- 1. World Health Organization (WHO). The World Health Report about non-comminicable diseases. Geneva, 2010.
- 2. European Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation and European Heart Network, 2005.
- 3. Ford E.S., Greenlund K.J., Hong Y.L. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. Circulation. 2012; 125: 987–95.
- World Health Organization (WHO): Global strategy for prevention and control of non-comminicable diseases. Geneva, 2008.
- 5. Evsevyeva M., Mishchenko E., Rostovtseva M., et al. Daily blood pressure profile inyoungsubjectswithsignsofpre hypertension. Arterial hypertension. 2013; 19 (3): 263–9.
- Yang Q., Cogswell M., Flanders W., et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. JAMA. 2012; 307 (12): 1273–83.
- Sundström A. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. BMJ. 2011; 342: d643.
- 8. McGill H., McMahan C. Pathology of Atherosclerosis in Youth and the Cardiovascular Risk Factors. In: Pediatric Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Eds. R.M. Lauer, T.L. Burns, S.R. Daniels. Oxford, 2006: 3–26.
- 9. Evsevyeva M., Rostovtseva M., Galkova I., et al. About correlation of socio-psychological status and factors of cardiovascular risk at young men. EUSUHM Congress 2013: Breaking down the Barriers: reducing health inequalities for Europe's children and young people. London, 2013; 37–8.
- 10. US Preventive Services Task Force Web site. Topic page. Behavioral counseling in primary care to promote a healthy diet in adults at increased risk for cardiovascular disease. 2003. http://www.uspreventiveservicestaskforce. Web site: org/uspstf/uspsdiet.htm. Accessed February 12, 2012.
- 11. Instruction of the Ministry of Healthcare of Russian Federation №1006n 03.12.2012: About Conformation of Order of Prophylactic System of the Appointed Groups of

- Population. http://medspecial.ru/forum/forum88/topic843 website.
- 12. Evsevyeva M., Sergeeva O., Niculina G., et. al. Ways of improving the medical examination of young individuals at risk for adulthood cardio-vascular diseases. Preventive Medicine. 2008; 3: 40–3.
- 13. Chukaeva I., Shurgaya M., Kashezheva N., et.al. Problems of Early Diagnosisand Prevention of Diseases. Formation of a Healthy Lifestyle. Medical Process. 2011; 3: 25–31.
- 14. Evsevyeva M., Sergeeva O., Niculina G., et. al. About correlative relations between disregulation of arterial pressure and factors of risk in young subjects. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (2): 41–6.
- 15. Evsevyeva M., Sergeeva O., Niculina G., et al. Monitoring of arterial pressure and factors of risk in young subjects. Cardiovascular therapy and prevention. 2008; 4 (7): 30–5.
- 16. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34: 2159–219.
- 17. Segers P. Basic principles of wave reflection and central pressure. In: Laurent S., Cockroft J. Central aortic blood pressure. 2008; 16(3): 19–25.
- 18. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006; 27 (21): 2588–605.
- 19. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003; 34 (5): 1203–06.
- 20. Williams B., Lacy P., Thom S., et al. CAFE Investigators.

  Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006; 113 (9): 1213–25.
- 21. O'Rourke M., Vlachopoulos C., Graham R. Spurious systolic hypertension in youth. Vascular Medicine. 2000; 5 (3): 141–5.

- 22. Milyigina I., Milyigin V., Grekova M., Kopteva V. Role of the early vascular remodelation in genesis of arterial hypertension in youths. Cardiovascular therapy and prevention. 2006; 4: 14–21.
- 23. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. Am. J. Hypertens. 2003; 16 (3): 229–32.
- 24. Ntineri A., Kollias A., Charokopakis A., et al. S.24-hour ambulatory central BP and preclinical target organ damage in adolescents and young adults. Journal of Hypertension. 2014; 32, e-Supplement 1: 133-4.
- 25. Milyigin V, Komissarov V Modern methods of estimation of arterial stiffness http://www.rasfd.com/index.php? productID=723
- 26. Vaidya P., Van De Laar R., Van Greevenbroek M., et.al. Greater central-to-peripheral pulse pressure amplification in diabetes and obesity: the relative mediating role of arterial stiffness, heart rate and wave reflection. THE CODAM STUDY. Journal of Hypertension. 2014; 32: e-Supplement 1: 116.
- 27. Tabara Y., Takahashi Y., Setoh K., et al. Increased aortic wave reflection and smaller puls pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: THE NAGAHAMA STUDY. Int J Cardiol. 2013 Oct 3; 168(3): 2673-7.
- 28. FSHS (Finnish Student Health Service): General Health http://www.yths.fi/en/appointments\_and\_advice web cite.
- 29. University of Western Ontario: Health Services. Staff and Faculty Health. http://www.shs.uwo.ca/healthandwellness/index.html web cite.
- 30. Evsevyeva M., Muravieva V., Eremin V., et al. Student health center: present-day main activities. Preventive Medicine. 2013; 1: 8–12.
- 31. Evsevyeva M., Galkova I., Rusidi A., et. al. Electronic platform CMS LIME SURVEY, as the innovative form of screening and health protection of students. Russian Journal of Cardiology. 2013; 2 (2): 50–1.

Статья поступила 16.09.2014. Принята к печати 15.12.2014.

### НАРУШЕНИЯ СНА У ЖЕНЩИН

### Е.А. Кантимирова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, О.В. Алексеева

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

В обзоре с современных позиций отражены гендерные особенности нарушений сна у женщин в разные периоды репродуктивной жизни. Наиболее распространенной и клинически значимой формой нарушений сна является инсомния (бессонница). У женщин инсомния встречается на 41% чаще, чем у мужчин. Синдром апноэ сна — это состояние, для которого характерно прекращение легочной вентиляции во время сна более чем на 10 секунд. Женщины с умеренной и тяжелой формой обструктивного апноэ/гипопноэ сна имеют атипичную симптоматику заболевания, в связи с чем оно остается не диагностированным в 90% случаев. Одной из причин центрального апноэ сна у женщин является аномалия Арнольда-Киари, в том числе как проявление дисплазии соединительной ткани. Синдром беспокойных ног вдвое чаще наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами, и его распространенность увеличивается с возрастом вплоть до 60 лет.

**Ключевые слова:** женщины, беременность, инсомния, синдром ночного апноэ, синдром беспокойных ног, женщины, аномалия Арнольда-Киари.

### Sleep disorders in women

### E.A. Kantimirova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova, O.V. Alekseeva

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, University Clinic, Krasnoyarsk

This article discusses of contemporary positions reflected gender-specific sleep disorders in women at different periods of their reproductive lives. The most common and clinically significant form of sleep disorders is insomnia (sleeplessness). In women, insomnia occurs in 41% more often than men. Sleep apnea is a condition which is characterized by cessation of pulmonary ventilation during sleep for more than 10 seconds. Women with moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome is not diagnosed in more than 90%, which is associated with atypical symptoms. One of the cause of central sleep apnea in women is Arnold-Chiari Malformation, as a consequence of connective tissue dysplasia. Restless legs syndrome is twice as likely to occur in women than men, and its prevalence increases with age up to 60 years.

Key words: insomnia, obstructive sleep apnea, restless leg syndrome, women, Arnold-Chiari malformation.

### ВВЕДЕНИЕ

Важность сна для здоровья человека не вызывает сомнений. В настоящее время большим числом исследований показано, что хронические нарушения сна приводят к чрезмерной дневной сонливости, когнитивной дисфункции, ухудшению памяти, депрессии, дисгликемии, атеросклерозу, нарушению сердечного ритма, поддерживают хроническую воспалительную реакцию и др. [1]. В современном мире проблема расстройств сна приобретает все большее медико-социальное значение.

Несмотря на то, что в физиологии сна мужчин и женщин нет существенных отличий, распростра-

ненность и клиническая картина нарушений сна значительно отличаются между полами. Эпидемиология, факторы риска и лечение наиболее распро-страненных расстройств сна (инсомнии, апноэ, синдрома беспокойных ног) у женщин осложняются последствиями менопаузы, беременности и социальными факторами. Влияние колебаний уровня женских половых гормонов является важным в понимании особенностей нарушения сна у женщин.

**Инсомния** (бессонница) является наиболее распространенной и клинически значимой формой нарушений сна. Инсомния характеризуется

### 

**Кантимирова Елена Анатольевна**, к.м.н., врач терапевт-сомнолог Неврологического центра Университетской клиники, ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

**Шнайдер Наталья Алексеевна,** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель Неврологического центра Университетской клиники, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Петрова Марина Михайловна, д.м.н, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, проректор по научной работе, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

**Алексеева Ольга Владимировна**, врач терапевт-сомнолог Неврологического центра Университетской клиники ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 повторяющимися трудностями с засыпанием и поддержанием сна, со снижением общей продолжительности и качества сна, возникающими несмотря на адекватные отведенные для сна время и место, что приводит к ухудшению дневного самочувствия [2, 3]. Распространенность инсомнии в популяции, по данным многочисленных исследований, составляет 20-48%, а у людей старших возрастных групп - до 70% [4]. У женщин инсомния встречается на 41% чаще, чем у мужчин [5]. Риск развития инсомнии у женщин в 1,3-1,8 раз выше, чем у мужчин [6, 7]. Высокая распространенность инсомнии у женщин обусловлена колебаниями уровня женских половых гормонов, особенно эстрогена и прогестерона. В настоящее время нет достаточных данных о влиянии концентрации гормонов на выраженность инсомнии. Тем не менее, исследователи выделяют три основные причины инсомнии у женщин: вторая фаза менструального цикла, беременность, менопауза [8].

Для определения степени выраженности инсомнии необходимо пациенткам рекомендовать заполнение дневника сна ( $maбл.\ I$ ). Если у пациентки в течение недели три и более раз отмечается нарушение ночного сна, вероятно, у нее имеется клинически значимая инсомния.

До 67% женщин имеют разную степень выраженности инсомнии в поздний период 2-й фазы менструального цикла (24—28 дни), что связано с резким падением концентрации прогестерона в сыворотке крови [9]. Также низкие уровни прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла коррелируют с увеличением частоты инсомнии [10], поэтому у женщин репродуктивного возраста дневник сна необходимо сопоставлять с дневником менструального цикла.

Диагностические критерии инсомнии, ассоциированной с менструальным циклом: симптомы инсомнии присутствуют не менее, чем в половине менструальных циклов, в течение одного года; начало инсомнии ассоциировано с поздним периодом 2-й фазы менструального цикла; окончание инсомнии в течение недели после окончания менструации.

### Инсомния при беременности

В связи с тем, что беременность ассоциирована с высоким уровнем прогестерона, который оказывает седативное действие на центральную нервную систему, развитие инсомнии у беременных не ожидается [11]. Однако от 60 до 90% беременных женщин испытывают трудности со сном в период вынашивания, особенно в третьем триместре бере-

менности. Основные причины инсомнии у беременных делятся на физиологические (дискомфорт, боли в спине, частое мочеиспускание, двигательная активность плода, развитие синдрома беспокойных ног) и психологические (боязнь родов, волнение женщины в связи с изменением своего внешнего вида, необходимостью смены распорядка жизни после рождения ребенка) [12].

### Инсомния в перименопаузе

По статистике 44-61% женщин отмечают симптомы инсомнии в пре- и постменопаузальном периоде [13]. Ряд исследований показал, что инсомния оказалась более тесно связана с психофизиологическими изменениями, чем с изменениями уровней половых гормонов [14]. В 2013 г. в журнале Sleep, Иоффе и ее коллеги опубликовали данные о корреляции между частотой ночных вазомоторных симптомов и пробуждениями после засыпания, снижением качества сна, фрагментацией сна [15]. Также в ряде работ было показано, что после 50 лет у женщин отмечается резкое снижение концентрации мелатонина, что связано с наступлением менопаузы и развитием инсомнии [16, 17]. В качестве лечения инсомнии возможно рассмотрение назначения заместительной гормональной терапии у женщин в пре- и постменопаузе [18, 19]. Однако назначение заместительной гормональной терапии должно проводиться с учетом возможных нежелательных явлений и вероятной пользы для сна пациенток.

**Апноэ сна.** Еще одним нарушением сна, которое имеет гендерные особенности, является синдром апноэ/гипопноэ сна (САГС) — это состояние, для которого характерно прекращение легочной вентиляции во время сна более чем на 10 секунд.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна – синдром, проявляющийся повторяющимся частичным (гипопноэ) или полными (апноэ) спадениями (коллапсами) верхних дыхательных путей в период сна [20]. Общеизвестно, что СОАГС чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В среднем распространенность СОАГС у женщин составляет 9%, а у мужчин — 24% [20]. С увеличением возраста увеличивается и распространенность данной патологии в популяции. Так, у лиц старше 60 лет частота СОАГС значительно возрастает и составляет около 30% у мужчин и около 20% у женщин [22]. В 2005 г. в Висконсинском исследовании нарушений сна получены интересные данные. Оказывается, что у женщин с умеренной и тяжелой формой СО-АС не диагностируется более чем в 90%, что связано с атипичной симптоматикой [23]. Мужчины

Таблица 1 Дневник самонаблюдения сна

	День недели	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
W O	Время отхода ко сну Время пробуждения Время сна							
утр	Время засыпания							
Заполнить утром	Число пробуждений за время сна Общее количество бодрствования							
	Пробуждение утром 1 — легкое 2 — легко затруднено 3 — сильно затруднено							
	Употребление в течение дня: 1 — кофе, тонизирующие напитки 2 — лекарственные препараты Общее число/время приема							
	Сон днем Во сколько/продолжительность сна							
	Занятия спортом днем							
Заполнить	Самочувствие в течение дня: 1 — удовлетворительное 2 — периодически отмечал сонливость 3 — сильная сонливость, снижение работоспособности							
	Занятия перед сном: 1 — употребление алкоголя 2 — чтение 3 — просмотр телевизора 4 — занятия на компьютере 5 — прослушивание музыки 6 — принятие ванны/душа 7 — другое/что							

предъявляют типичные жалобы на громкий храп, остановки дыхания во время сна и чрезмерную дневную сонливость. Женщины чаще предъявляют жалобы на атипичные симптомы, такие как бессонница, утренняя головная боль, усталость, депрессия, снижение либидо [24, 25]. Одна треть женщин с индексом массы тела более 30 кг/м² имеют бессимптомный СОАГС, при этом выявлена корреляция между индексом апноэ/гипопноэ и индексом массы тела [26].

В постменопаузе резкое снижение уровня прогестерона приводит к снижению фарингеального мышечного тонуса. Бикслер и коллеги (2009) обнаружили низкую распространенность СОАГС у женщин до менопаузы — 0,6%. У женщин в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию, частота СОАГС составила 0,5% по сравнению с женщинами в постменопаузе, не получающими заместительную гормональную терапию — 2,7% [27].

Подходы к лечению СОАГС включают применение методов создания положительного давления в верхних дыхательных путях (continuous positive airway pressure — СРАР). Исследования последних лет показывают, что СРАР-терапия улучшает функциональное состояние и уменьшает симптомы СОАГС у обоих полов, без статистически значимых гендерных различий (p = 0.265) [28], но комплаентность (приверженность) к СРАР-терапии имеет отличия между полами: женщины используют СРАР-терапию чаще, чем мужчины [29].

Одной из причин центрального апноэ сна является аномалия (мальформация) Арнольда-Киари. Это группа врожденных аномалий развития заднего мозга, влияющих на структурные взаимоотношения между мозжечком, стволом мозга, верхними шейными отделами спинного мозга и костями основания черепа [30]. Распространенность в популяции аномалии Арнольда-Киари I типа достигает 0,1—0,5% с преобладанием среди

женщин. По некоторым данным, данная аномалия встречается у женщин в три раза чаще, чем у мужчин [31], особенно у пациенток с дисплазией соединительной ткани. В 50-80% случаев аномалия Арнольда-Киари осложняется синдромом апноэ сна [32, 33]. Выделяют три возможных механизма развития апноэ при аномалии Арнольда-Киари, связанных с компрессией ствола головного мозга: депрессия дыхательного центра, дисфункция активирующей ретикулярной формации ствола мозга, дисфункция краниальных нервов с бульбарным параличом, включая голосовые связки и диафрагму [34]. При аномалии Арнольда-Киари встречаются все три типа нарушений дыхания: центральное апноэ/гипопноэ (72%), обструктивное апноэ/гипопноэ (28%), гиповентиляция [35]. Нейрохирургическое лечение аномалии Арнольда-Киари уменьшает степень выраженности апноэ сна, однако клинический эффект не достигает 100% случаев [36].

Синдром беспокойных ног (СБН). СБН — это сенсомоторное расстройство, которое характеризуется почти непреодолимым желанием двигать ногами, сопровождается неприятным ощущением в ногах и нарастанием симптомов вечером и ночью в покое, в том числе во время сна [37, 38]. Распространенность СБН в общей популяции составляет 5-10%, из них 1-2% пациентов имеют тяжелое течение заболевания [39]. СБН вдвое чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами, распространенность синдрома увеличивается с возрастом вплоть до 60 лет [40, 41]. Кроме того, отмечается более высокая распространенность СБН у женщин с анемией и с низкими уровнями ферритина, 11-27% женщин во время беременности имеет СБН, особенно в последнем триместре [42]. Возможные причины СБН: дефицит железа и фолиевой кислоты, повышение пролактина, прогестерона и уровня эстрогена в конце беременности.

К предикторам развития СБН у женщин во время беременности относятся: семейные случаи СБН — риск увеличен на 8%; наличие СБН перед беременностью — риск увеличен на 54%; СБН в прошлом — риск выше на 13%; анемия — риск выше в 2 раза. В большинстве случаев симптомы СБН обычно исчезают в течение первых 4 недель после родов [43].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, актуальность проблемы нарушения сна у женщин не вызывает сомнений, характеризуется многообразием клинических форм и требует междисциплинарного подхода к прогнозированию, диагностике и лечению.

### ЛИТЕРАТУРА

- Mullington J.N., Haack M., Toth M. et al. Cardiovascular, inflammatory and metabolic consequences of sleep deprivation. Prog Cardiovasc Dis. 2009; 51: 294–302.
- 2. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology and consequences. J Clin Sleep Med. 2007; 3(5): 7–10.
- 3. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. М., 2013; 430.
- 4. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврол журн. 2004; 9 (4): 4–13.
- 5. Zhang B., Wing Y.K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. Sleep. 2006; 29: 85–93.
- 6. Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population. Sleep. 1996; 19 (3): 7–15.
- 7. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev. 2002; 6: 97–111.
- Krystal A.D., Edinger J., WohlgemuthW. et al. Sleep in perimenopausal and post-menopausal women. Sleep Med Rev. 1998;
   2: 243–53.
- Saletu-Zyhlarz G., Anderer P., Gruber, G. et al. Insomnia related to
  postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy:
  Sleep laboratory studies on baseline differences between
  patients and controls and double-blind, placebo-controlled
  investigations on the effects of a novel estrogen-progesterone
  combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone. J
  Sleep Res. 2003; 12 (3): 239–54.
- 10. Ziomkiewicz A., Pawlowski B., Ellison P.T. et al. Higher luteal progesterone is associated with low levels of premenstrual aggressive behavior and fatigue. Bio Psychol. 2012; 91 (3): 376–82.
- 11. Moline M.L., Broch L., Zak R. et al. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. Sleep Med Rev. 2003; 7: 155–77.
- 12. Krystal A.D. Insomnia in women. Clin Cornerstone. 2003; 5:
- 13. Young T. Rabago D., Zgierska A. et al. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal and post-menopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep. 2003; 26 (6): 667–72.
- 14. Кузнецов Д.И. Расстройства сна в жизни женщины. Consilium Medicum Ukr. 2013; 6 (9): 24–7.
- 15. Joffe H., Crawford S., Economou N. et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep. Sleep. 2013; 36: 1977–85.
- Zhou J-N., Liu R-Y., van Heerikhuize J. et al. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. J Pineal Res. 2003; 34: 11–6.
- 17. Vakkuri O., Kivela A., Leppaluoto J. et al. Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. Eur J Endocrinol. 1996; 135: 188–92.
- Tranah G.J., Parimi N., Blackwell T. et al. Postmenopausal hormones and sleep quality in the elderly: a population based study.
   BMC Women`s Health. 2010; 10: 15. DOI: 10.1186/1472-6874-10-15.

- 19. Полуэктов М.Г. Диагностика и возможности коррекции расстройств сна у женщин в климактерии. Проблемы женского здоровья 2012; 7(2): 56–64.
- Шульмин А.В., Шнайдер Н.А., Садыкова А.В. и др. Дифференциальная диагностика синдрома обструктивного апноэ сна с криптогенной эпилепсией, качество жизни. Сибирское медицинское обозрение 2008; 1: 75–8.
- 21. Young T., Evans L., Finn L. et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep. 1997; 20: 705–6.
- 22. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R. et al. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep. 1991; 14 (6): 486–95.
- 23. Young T., Peppard P.E. Clinical presentation of OSAS: gender does matter. Sleep. 2005; 28: 293–5.
- 24. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2002; 162: 893–900.
- 25. Shepertycky M.R., Banno K., Kryger M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2005; 28: 309–14.
- 26. Richman R.M., Elliott L.M., Burns C.M. et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994; 18: 173–7.
- 27. Bixler E.O., Papaliaga M.N., Vgontzas A.N. et al. Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. J Sleep Res. 2009; 18: 221–8.
- 28. Ye L., Pien G.W., Ratcliffe S.J. et al. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment response to continuous positive airway pressure. J Clin Sleep Med. 2009; 5: 512–8.
- 29. Sin D.D., Mayers I., Man G.C. et al. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. Chest. 2002; 121: 430–5.
- Milhorat T.M., Nishikawa M., Kula R.W. et al. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as a guide to clinical management. Acta Neurochir. 2010; 152: 1117–27.
- 31. Speer M.C., Enterline D.S., Mehltretter L. et al. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. J Genet Couns. 2003; 12: 297–311.
- 32. Balk R.A., Hiller F.C., Lucas E.A. et al. Sleep apnea and the Arnold-Chiari malformation. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 929–30.
- 33. Rabec C., Laurent G., Baudouin N. et al. Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity. Eur Respir J. 1998; 12: 1482–5.
- 34. Shiihara T., Shimizu Y., Mitsui T. et al. Isolated sleep apnea due to Chiari type I malformation and syringomyelia. Pediatr Neurol. 1995; 13: 266–7.
- 35. Hershberger M.L., Chidekel A. Arnold-Chiari malformation type I and sleep-disordered breathing: an uncommon manifestation of

- an important pediatric problem. J Pediatr Health Care. 2003; 17 (4): 190–7.
- 36. Dauvilliers Y., Stal V., Abril B. et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78 (12): 1344–8.
- 37. Allen R.P., Picchietti D., Hening W.A. et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003; 4: 101–19.
- 38. Salas R.E., Gamaldo C.E., Allen R.P. Update in restless legs syndrome. Curr Opin Neurol. 2010; 23 (4): 401–6.
- 39. Yanping Li., Wei Wang, John W. et al. Prospective study of restless legs syndrome and mortality among men. Neurology. 2013; 81 (1): 52–9.
- 40. Berger K., Kurth T. RLS epidemiology, frequencies, risk factors and methods in population studies. Mov Disord. 2007; 22: 420–3.
- 41. Hening W., Walters A.S., Allen R.P. et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004; 5: 237–46.
- 42. Manconi M., Govoni V., De Vito A. et al. Restless legs syndrome and pregnancy. Neurology. 2004; 63: 1065–9.
- 43. Tunc T., Karadag Y.S., Dogulu F. et al. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. Mov Disord. 2007; 22: 627–31.

### REFERENCES

- Mullington J.N., Haack M., Toth M. et al. Cardiovascular, inflammatory and metabolic consequences of sleep deprivation. Prog Cardiovasc Dis. 2009; 51: 294–302.
- Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology and consequences. J Clin Sleep Med. 2007; 3 (5): 7–10.
- 3. Levin Y.I., Poluektov M.G. Sleep and sleep medicine. Moscow, 2013; 430.
- 4. Levin Y.I. Clinical somnologoiya: problems and decision. Neurol J. 2004; 9 (4): 4–13.
- 5. Zhang B., Wing Y.K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. Sleep. 2006; 29: 85–93.
- 6. Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population. Sleep. 1996; 19 (3): 7–15.
- 7. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev. 2002; 6: 97–111.
- Krystal A.D., Edinger J., Wohlgemuth W. et al. Sleep in perimenopausal and post-menopausal women. Sleep Med Rev. 1998;
   2: 243-53.
- Saletu-Zyhlarz G., Anderer P., Gruber G. et al. Insomnia related to
  postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy:
  Sleep laboratory studies on baseline differences between
  patients and controls and double-blind, placebo-controlled
  investigations on the effects of a novel estrogen-progesterone
  combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone. J
  Sleep Res. 2003; 12 (3): 239–54.

- 10. Ziomkiewicz A., Pawlowski B., Ellison P.T. et al. Higher luteal progesterone is associated with low levels of premenstrual aggressive behavior and fatique. Bio Psychology. 2012; 91 (3): 376–82.
- 11. Moline M.L., Broch L., Zak R. et al. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. Sleep Med Rev. 2003; 7: 155–77.
- 12. Krystal A.D. Insomnia in women. Clin Cornerstone. 2003; 5: 41–8.
- 13. Young T. Rabago D., Zgierska A. et al. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and post-menopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep. 2003; 26 (6): 667–72.
- 14. Kuznetsov D.I. Sleep disorders in a woman's life. Consilium Medicum Ukr. 2013. 6(9): 24–7.
- 15. Joffe H., Crawford S., Economou N. et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep. Sleep. 2013; 36: 1977–85.
- 16. Zhou J-N., Liu R-Y., van Heerikhuize J. et al. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. J Pineal Research. 2003; 34: 11–6.
- 17. Vakkuri O., Kivela A., Leppaluoto J. et al. Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. Eur J Endocrinol. 1996; 135: 188–92.
- Tranah G.J., Parimi N., Blackwell T. et al. Postmenopausal hormones and sleep quality in the elderly: a population based study.
   BMC Women`s Health. 2010; 10: 15. DOI: 10.1186/1472-6874-10-15.
- 19. Poluektov M.G. Diagnostics and opportunities of correction of sleep disorders in menopause women. Problems of Women's Health. 2012; 7 (2): 56–64.
- Shulmin A.V., Shnayder N.A., Sadykova A.V. et al. Differential diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome with cryptogenic epilepsy, quality of life. Siberian Med Rev. 2008; 1: 75–8.
- 21. Young T., Evans L., Finn L. et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep. 1997; 20: 705–6.
- 22. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R. et al. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep. 1991; 14 (6): 486–95.
- 23. Young T., Peppard P.E. Clinical presentation of OSAS: gender does matter. Sleep. 2005; 28: 293–5.
- 24. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2002; 162: 893–900.
- Shepertycky M.R., Banno K., Kryger M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2005; 28: 309–14.
- Richman R.M., Elliott L.M., Burns C.M. et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994; 18: 173–7.
- 27. Bixler E.O., Papaliaga M.N., Vgontzas A.N. et al. Women sleep

- objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. J Sleep Res. 2009; 18: 221–8.
- 28. Ye L., Pien G.W., Ratcliffe S.J. et al. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment response to continuous positive airway pressure. J Clin Sleep Med. 2009; 5: 512–8.
- 29. Sin D.D., Mayers I., Man G.C. et al. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. Chest. 2002; 121: 430–5.
- 30. Milhorat T.M., Nishikawa M., Kula R.W. et al. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as a guide to clinical management. Acta Neurochir. 2010; 152: 1117–27.
- 31. Speer M.C., Enterline D.S., Mehltretter L. et al. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. J Genet Couns. 2003; 12: 297–311.
- 32. Balk R.A., Hiller F.C., Lucas E.A. et al. Sleep apnea and the Arnold-Chiari malformation. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 929–30.
- 33. Rabec C., Laurent G., Baudouin N. et al. Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity. Eur Respir J. 1998; 12: 1482–5.
- 34. Shiihara T., Shimizu Y., Mitsui T. et al. Isolated sleep apnea due to Chiari type I malformation and syringomyelia. Pediatr Neurol. 1995; 13: 266–7.
- Hershberger M.L., Chidekel A. Arnold-Chiari malformation type I and sleep-disordered breathing: an uncommon manifestation of an important pediatric problem. J Pediatr Health Care. 2003; 17 (4): 190-7.
- 36. Dauvilliers Y., Stal V., Abril B. et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78 (12): 1344–8.
- 37. Allen R.P., Picchietti D., Hening W.A. et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003; 4: 101–19.
- 38. Salas R.E., Gamaldo C.E., Allen R.P. Update in restless legs syndrome. Curr Opin Neurol. 2010; 23 (4): 401–6.
- 39. Yanping Li., Wei Wang, John W. et al. Prospective study of restless legs syndrome and mortality among men. Neurology. 2013; 81 (1): 52–9.
- 40. Berger K., Kurth T. RLS epidemiology, frequencies, risk factors and methods in population studies. Mov Disord. 2007; 22: 420–3.
- 41. Hening W., Walters A.S., Allen R.P. et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004; 5: 237–46.
- 42. Manconi M., Govoni V., De Vito A. et al. Restless legs syndrome and pregnancy. Neurology. 2004; 63: 1065–9.
- 43. Tunc T., Karadag Y.S., Dogulu F. et al. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. Mov Disord. 2007; 22: 627–31.

Статья поступила 12.05.2014. Принята к печати 15.08.2014.

# ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В РФ. РОЛЬ ПРОФИЛАКТИКИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

### Е.В. Степанова<sup>1</sup>, К.Р. Амлаев<sup>2</sup>, В.Б. Зафирова<sup>3</sup>

- ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»;
- <sup>2</sup> ГБУЗ СК «Городской центр медицинской профилактики» Ставрополь;
- <sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

В статье рассматриваются актуальные проблемы женского здоровья: высокая онкологическая заболеваемость, предраковые заболевания женской половой сферы, бесплодие, аборты. Приводятся эпидемиологические данные, показатели приверженности лечению при гинекологических заболеваниях. Отмечается, что рак тела матки, рак шейки матки и рак яичников в сумме достигают 35% всех онкологических заболеваний у женщин. В России ежегодно диагностируют до 15 тыс. новых случаев рака шейки матки или 7% от общего числа онкозаболеваний. В странах Западной Европы и США показатели заболеваемости и смертности значительно сократились за счет выявления предраковых состояний и ранних форм рака, а также проведения вакцинации целевых групп от вируса папилломы человека. Подчеркивается, что изучение влияния экологических, профессиональных, медико-социальных факторов, предикторов онкологических заболеваний гинекологической сферы, а также образа жизни и сексуального поведения будет актуальным еще длительный период времени. Показано, что меры по улучшению репродуктивного здоровья демонстрируют высокую эффективность у подростков.

**Ключевые слова:** женщины, гинекология, рак, предраковые заболевания, бесплодие, образовательные программы, контрацепция.

# Gynecological cancer morbidity in the Russian Federation. The role of prevention and treatment adherence

### E.V. Stepanova<sup>1</sup>, K.R. Amlaev<sup>2</sup>, V.B. Zafirova<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Stavropol Regional Clinical Oncology Center;
- <sup>2</sup> Stavropol Center Medical Prevention;
- <sup>3</sup> Medical University «Stavropol State Medical University» Ministry of Health of Russia, Stavropol;

The article considers the current women's health issues: high cancer incidence, precancerous diseases of female genitalia, infertility, abortion. Provides epidemiological data, indicators of adherence gynecological diseases. It is noted that uterine cancer, cervical cancer, and ovarian cancer in an amount up to 35% of all cancers in women. In Russia, are diagnosed each year up to 15 thousand. New cases of cervical cancer, or 7% of the total number of cancer. In Western Europe and the United States morbidity and mortality decreased significantly due to the detection of precancerous lesions and early cancers, as well as vaccination target groups against human papillomavirus. The article emphasizes that the study of the impact of environmental, occupational, medical and social factors, predictors of cancer gynecological, as well as lifestyle and sexual behavior will be relevant for a long period of time. It is shown that measures to improve the reproductive health proved highly efficient in adolescents.

Key words: women, gynecology, cancer, precancerous lesions, infertility, educational programs, contraception.

Актуальность проблемы онкологических заболеваний женской половой системы определяется омоложением контингента больных, страдающих опухолями репродуктивной системы [1], при этом большинство пациенток находятся в трудоспособном возрасте [2], что представляет угрозу репродуктивной функции женского населения Российской Федерации. В мире каждый год диагностируется 10,9 млн случаев рака, в том числе 850 тыс. случаев онкопатологии в

гинекологической сфере. В России в 2007 г. этот по-казатель был равен 44,5 тысячам, или 17% от всех зло-качественных опухолей.

Так, рак молочной железы находится на первом месте по распространенности у женщин и на 3-м месте в общей популяции населения. Более часто в общей популяции встречаются только рак легкого и желудка [1]. В России рак молочной железы с 1985 г. вышел на 1-е место. Несмотря на достигнутый про-г-

### 

**Амлаев Карэн Робертович,** д.м.н., профессор кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» ИПДО СтГМУ, главный врач ГБУЗ СК «Городской центр медицинской профилактики» города Ставрополя. **Адрес:** 355047, Ставрополь, ул. Макарова, 26

**Зафирова Василиса Баисиевна**, к.м.н., старший преподаватель кафедры организации здравоохранения, экономики и социальной работы СтГМУ. **Адрес:** 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

**Степанова Екатерина Викторовна**, соискатель кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» СтГМУ; онкогинеколог ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер». **Адрес:** 355047, Ставрополь, ул. Октябрьская, 182 а

ресс в отношении диагностики и лечения, смертность в РФ от рака молочной железы не снижается из-за большого числа запущенных случаев [3].

Рак тела матки, рак шейки матки и рак яичников в сумме достигают 35% всех онкологических заболеваний у женщин. В России, в XXI веке, ежегодно диагностируют до 15 тыс. новых случаев рака шейки матки или 7% от общего числа онкозаболеваний. Стоит отметить, что пятилетняя выживаемость при I стадии рака шейки матки равна 88,8%, а при IV — только 7,8%. Рост числа злокачественных новообразований гинекологической сферы у женщин вызывает увеличение количества пациенток с психопатологическими расстройствами. Указанные расстройства манифестируют при возникновении онкологического заболевания [4], что, в свою очередь, влечет снижение качества жизни онкологических больных [5].

Рак яичников характеризуется вдвое меньшим числом встречаемости I-II стадий и превалированием III-IV стадии заболевания. Профосмотры показали некоторую результативность при диагностике рака шейки матки, например, в РФ 29,5% заболевших выявлены именно при профосмотре. При этом рост числа пациенток с раком шейки матки, выявленных при профосмотрах, не превышает 4%. Эффективность профосмотров при других онкологических заболеваниях гинекологической сферы еще ниже. Так, рак тела матки при профосмотрах выявлен всего у 11,8% пациентов, а рак яичника — у 8,3%. Смертность при раке шейки матки составляет 52%, при раке тела матки - 33%, максимальная смертность отмечается при раке яичника — 63%. На первом году с момента установления диагноза смертность при раке тела матки была в 2,3 раза ниже, чем при раке яичника [6].

Большую часть от 493,2 тыс. больных раком шейки матки составляют пациенты в развивающихся странах. Среди «лидеров» страны Латинской Америки, Африки, Южной и Юго-Восточной Азии; минимальные показатели диагностируются в Китае и Западной Азии [7]. Первые места по смертности пациентов от рака шейки матки занимают Зимбабве (43,1%), Мали (25,4%), Колумбия (18,2%); последние (<3%) — Австралия, США, Канада, Финляндия, Греция, Италия [8]. Это связывают с тем, что в странах Западной Европы, Австралии, США и Канаде посредством проведения массового скрининга выявляются предраковые состояния и ранние формы рака, а также проводится вакцинация целевых групп против вируса папилломы человека.

Максимальная заболеваемость раком шейки матки в РФ выявлена в возрасте 45—64 лет (29—32%), раком тела матки — в 55—69 лет (67—75%), раком яичников — в 60—74 года (34—38%). В последние годы реги-

стрируется тенденция к снижению частоты случаев рака шейки матки и росту числа случаев рака тела матки в старших возрастах.

Показатели выживаемости пациенток различаются в зависимости от страны проживания: лидерами являются США — 70% и европейские страны — 60%, в развивающихся странах выживаемость составляет 48%. Подобная дифференциация показателей заболеваемости в зависимости от принадлежности к определенным группам жителей или от места проживания пациенток ставит задачи по выявлению факторов риска, предикторов заболевания, на базе которых будет строиться разработка стратегий профилактики [6].

### Предраковые состояния

Выявление предраковых состояний и заболеваний в настоящее время считается одной из целей профилактики. Массовый скрининг предраковых заболеваний в США показал возможность выявления опухолей на ранней стадии [9, 10].

Среди предложенных теорий возникновения рака шейки матки более всего подтверждена теория инфицирования папилломавирусом [11, 12]. По этой причине с целью профилактики рака шейки матки в Календари прививок многих стран была включена вакцинация против вируса папилломы человека. Среди других причин развития этого заболевания рассматривается курение [13]. С учетом высокой распространенности методов контрацепции вызывает интерес изучение их роли в развитии рака шейки матки. Было также показано, что длительное применение эстрогенгестагенных препаратов повышает вероятность развития этой формы рака [12]. Проводится изучение роли родовой травмы и травмы после искусственного аборта в развитии этого заболевания, которая теоретически возможна при последующем инфицировании [14].

Очевидно, что изучение влияния экологических, профессиональных, медико-социальных факторов, предикторов рака шейки матки, а также образа жизни и сексуального поведения будет актуальным еще длительный период времени [15, 16].

### Поддержание репродуктивного здоровья и профилактика онкогинекологических заболеваний

Одной из ключевых проблем общественного здоровья РФ является состояние репродуктивного здоровья. Это связано с низкой рождаемостью, уменьшением числа женщин репродуктивного периода и соответственно новорожденных детей [17—19]. Все еще сохраняется угроза уменьшения численности детско-

го населения, что, в свою очередь, может негативно сказаться на уровне воспроизводства. Все это стимулирует проведение исследований по изучению здоровья девушек [11].

Неблагоприятная демографическая ситуация определяется следующими негативными тенденциями: высокими уровнями осложнений беременности и родов; гинекологической заболеваемостью; невынашиванием беременности; распространенностью инфекций, передаваемых половым путем [20]. Требует также решения проблема бесплодного брака [21], распространенность которого продолжает расти [22], что при частоте 15% оказывает на демографические показатели более значительное влияние, чем все перинатальные потери, вместе взятые [23]. В РФ 15% супружеских пар бесплодны, среди этих пар женское бесплодие равно 50—60% [27], а неспособность иметь детей ведет к снижению качества жизни людей [25, 26].

Наибольшую эффективность меры по улучшению репродуктивного здоровья демонстрируют у подростков [27, 28]. Однако качество состояния здоровья девочек-подростков в РФ определяется ростом болезней; пограничными нервно-психическими расстройствами; девиациями; ранними беременностями; распространенностью химической зависимости; социопатиями [29-31], распространенностью экстрагенитальной патологии и плохими социально-экономическими условиями [32]. Отмечают рост числа гинекологических заболеваний среди подростков, уровень которых уже сейчас достиг 120-350% [33]. В России у школьниц начальных классов гинекологические заболевания обнаруживаются в 5-6% случаев, к 17 годам жизни – в 18-35%, за последние пять лет почти в 10 раз возросла частота пороков развития матки и яичников у девочек, увеличилась группа риска в отношении бесплодия [34], в 5,4 раза в отношении острых воспалительных заболеваний [32].

Учитывая, что в России все чаще браки и рождение детей откладываются на более поздний период [35, 36], качественное улучшение репродуктивных функций у подростков является важной медико-социальной задачей [37]. Требует внимания и организация акушерско-гинекологической помощи женщинам 35—49 лет. Показано, что возраст беременной влияет на течение и исход беременности [38]. Фактическая гинекологическая заболеваемость существенно выше данных статистики. По литературным данным, 40—60% женщин в репродуктивном периоде имеют патологию женской половой сферы, но при этом часть из них избегают визитов к врачу.

На течение беременности могут оказывать влияние профессиональные вредности и экологическая обстановка. Так, угроза прерывания беременности

отмечается у 78% беременных, живущих в экологически неблагоприятной среде, и только у 25% беременных, проживающих в экологически благополучных районах [39].

Считается также, что наличие экстрагенитальной патологии матери во время беременности отрицательно сказывается на репродуктивном здоровье дочери [40]. Занятость женщин учебой вызывает воздействие на их здоровье дополнительных факторов [41]. К ним относятся: низкий уровень жизни студентов, нездоровое питание, неправильный режим дня, поиск дополнительного заработка и другие. К тому же несвоевременное оказание медицинской помощи студентам по причине их занятости или недооценки своего состояния здоровья, ведение нездорового образа жизни, несоблюдение правил личной гигиены и высокая распространенность заболеваний, передаваемых половым путём, приводят к тому, что ко времени получения диплома студентки уже имеют несколько хронических заболеваний [42]. Часто встречаются эндоцервициты – 46,6%, сочетанные воспалительные процессы – 26,6%, эктопии шейки матки — 15% [28, 43].

При сравнении разброса показателей онкопатологии в различных группах пациентов можно предсказать потенциальный процент раковых болезней, в отношении которых будет эффективна профилактика. Согласно данной гипотезе дифференциация показателей заболеваемости определяется разницей в воздействии факторов, которые могут быть скорректированы. В РФ установлено, что может быть предупреждено 70% рака шейки матки и рака тела матки, для рака яичников этот показатель составляет 40%.

Эффективность борьбы со злокачественными новообразованиями женской половой сферы во многом определяется наличием и последовательным исполнением обоснованной национальной противораковой программы, целью которой является уменьшение смертности, заболеваемости, рост продолжительности и качества жизни пациентов.

Успех противораковой работы немыслим без осуществления общих профилактических мероприятий. Предпринятые государством меры в этой области: строительство центров планирования семьи, создание центров здоровья, стимулирование рождаемости привели к уменьшению количества абортов, которые сами по себе являются факторами риска по значительному числу заболеваний гинекологической сферы. Помимо снижения числа абортов увеличился процент использования женщинами современных средств контрацепции.

Еще одной значимой проблемой является проблема приверженности лечению в онкогинекологической и гинекологической практике. Например, при

курсе лекарственной терапии для большинства больных из 3 препаратов, а для 16,5% больных — из 4—5 препаратов, лечение прекращают при первых признаках улучшения 22,5% пациенток. Кроме того, установлено, что самолечением занимаются 27,5% пациенток, внимательно читают инструкцию по применению лекарственных средств только 66,7% опрошенных. Среди причин самолечения исследователи выделяют: недостаток времени на посещение специалиста — 65,7% респондентов; ошибочность мнения — 30,4% респондентов, считающих объем собственных знаний о лекарствах и правилах их приема достаточным; а 21,4% респондентов объяснили самолечение недоверием к лечащему врачу. Однако 42,2% пациенток все же считают, что у них не хватает знаний в области метицины

Принимая во внимание, что незавершенный курс лечения приводит к рецидивам и хронизации заболевания, а также то, что среди пациенток большую долю составляют молодые женщины репродуктивного возраста, необходимо в программы образования населения в вопросах здоровья включать информацию о значимости высокой комплаент-ности пациентов в повышении эффективности лечения и снижения расходов на него [44].

Для повышения культуры здоровья имеет значение и регулярность визитов к гинекологу. По данным исследователей, 48,0% женщин посещают врача-гинеколога нерегулярно, как правило, при появлении неприятных симптомов, ежегодно бывают у врача треть пациенток и два раза в год -21,6% респонденток [45]. По мнению авторов, величина и структура потребностей у каждой группы населения отличается, тем более, если они находятся в различных социально-экономических условиях и страдают разными заболеваниями. Тем не менее, нарушение пациентами режима вообще и лекарственного, в частности, стало широко распространено. Показано, что общая образованность пациента формирует его медицинскую и фармацевтическую культуру, отношение к здоровью и рекомендациям лечащих врачей и провизоров.

Таким образом, решение такой актуальной медико-социальной проблемы как профилактика нарушений здоровья женщин различных возрастных групп должно носить комплексный характер, основываться на принципах преемственности и тесного межведомственного взаимодействия различных служб.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20 (3 Приложение 1): 8–56.

- 2. Евтягин В.В., Сдвижков А.М., Борисов В.И. и др. Проблемы реабилитации больных раком молочной железы. Вестник Московского онкологического общества. 2006; 4: 3.
- 3. Рак молочной железы. Коллектив авторов. ГЭОТАР-Медиа. Эл. доступ: http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/mammary\_gland.pdf
- Grassi L., Sabato S., Marmai L. et al. Depressive and anxiety disorders among cancer patients: screening methods by using the distress thermometer compared to the ICD-10. Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology. IPOS. 2006; 381: 162.
- 5. Harrison J., Maguire P. Predictors of psychiatric morbidity in cancer patients. Br J Psychiatr. 1994; 165: 593–8.
- 6. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009; 76–80.
- 7. Ferlay J., Bray F., Pissani P. et al. Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC Cancer Base №5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
- 8. Jemal D., Siegel M., Ward D. et al. Cancer Statistics, 2006. Ca Cancer J Clin. 2006: 56: 106–30.
- 9. Кузнецов В.В. Рак шейки матки. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005; 101–54.
- 10. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 2005: 432.
- 11. Лебедева М.Г., Хамошина М.Б., Вострикова Т.В. и др. Медико-географические особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков. Доктор.Ру. 2012; 7(75): 35–41.
- 12. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 192 с.
- 13. Мейскенс Ф., Пател Д. Профилактика рака шейки матки: курение и вирус папилломы человека. Вестник РОНЦ. 2007; 18(1): 3–9.
- 14. Бадретдинова Ф.Ф., Ганцев Ш.Х., Трубин В.Б. Вторичная профилактика рака шейки матки путем разработки и реализации системы оптимизации диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 3–4: 133–8.
- 15. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 г. М., 2007: 178.
- Laslo Szalay, Ungar L. Cervical Pathology. Colposcopy and Cytology. Tutorial. Cytosza Publishing, Gybr Hungary. 2007; 444.
- 17. Султанаева 3.М., Шарафутдинова Н.Х. Заболеваемость в детском и подростковом возрасте как фактор формирования репродуктивного здоровья. Здравоохранение Российской Федерации. 2010; 2: 22–5.
- 18. Тишук Е.А. Долговременные тенденции медико-демографических процессов в Российской Федерации как основа планирования и прогнозирования сил и средств здравоохранения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2006; 6: 11–5.
- 19. Щепин О.П., Коротких Р.В., Щепин В.О. и др. Здоровье населения основа развития здравоохранения. М.: Национальный НИИ общественного здоровья РАМН. 2009: 376.
- 20. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002; 304.

- 21. Ушакова Г.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье населения и национальная безопасность России. Новые технологии в акушерстве и гинекологии. Материалы научного форума. М., 1999: 222–3.
- 22. Филиппов О.С. Факторы, определяющие репродуктивную функцию семьи в Сибири. Здравоохранение Российской Федерации, 2002; 3: 31–3.
- Вихляева Е.М., Пшеничникова Т.Я. Роль специальной про-граммы ВОЗ по репродукции человека в решении актуальных проблем бесплодного брака. Акушерство и гинекология. 1988; 6: 3–4.
- 24. Кулигина М.В., Васильева Т.П., Кулигин О.В. и др. Репродуктивное поведение и здоровье населения (медико-социальные аспекты). Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2008; 240 с.
- 25. Воробьева Е.В. Дифференцированный алгоритм обследования бесплодных супружеских пар. Проблемы женского здоровья. 2011; 3: 5–13.
- 26. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза. Российский медицинский журнал. 2011; 1: 46–51.
- 27. Романова Т.А., Казаков В.А., Акиньшин В.И. и др. Организация профилактической и лечебно-оздоровительной помощи по сохранению репродуктивного здоровья детей подросткового возраста на региональном уровне. Здравоохранение Российской Федерации. 2008; 4: 12–4.
- 28. Шарафутдинов М.А. Динамика и прогноз заболеваемости взрослого населения Республики Башкортостан болезнями мочеполовой системы. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 6: 11–5.
- 29. Амлаев К.Р., Бжезовская М.М. Результаты социологического исследования образа жизни молодежи Ставрополя. Профилактическая медицина. 2010; 1: 17–21.
- Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006; 4: 10–5.
- 31. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века. Акушерство и гинекология. 2006 (Приложение): 27–30.
- 32. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей. М.: Медпрактика, 2005; 339 с.
- Мосолов К.В., Ишпахтин Г.Ю., Григорьева Л.А. и др. Период становления репродуктивной функции у девочек и девочек-подростков и соматическое здоровье рождении. Мать и дитя: материалы VII Рос. форума. М., 2005; 630.
- 34. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. Акушерство и гинекология. 2002; 2: 4–7.
- Сумина А.В., Летникова Л.И. Оценка состояния репродуктивного здоровья женщин, работающих на предприятиях по хранению и реализации нефтепродуктов. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18(2): 320–2.
- Юровская В.П., Гречко Е.Ю. Прогностические факторы риска развития гинекологических заболеваний у девочек-подростков. Кубанский научный медицинский вестник. Краснодар. 2009; 145–9.
- 37. Романова Т.А. Особенности пубертатного периода на современном этапе. Российский медицинский журнал. 2004; 12(13): 12–6.

- 38. Кузнецов С.В. Медико-социальная характеристика, гестационный процесс и состояние новорожденных у женщин старше 40 лет. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М., 2003; 118.
- 39. Гаврилова Е.Г. Течение, исход беременности и профилактика осложнений у жителей г. Орла. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М., 2003; 45.
- 40. Кудинова Е.Е. Особенности манифестации соматических заболеваний у матерей, имеющих дочерей с нарушением становления менструальной функции. Успехи современного естествознания. 2007; 1: 73–4.
- 41. Гурова З.Г., Турьянов А.Х., Хуснутдинова З.А. и др. Заболеваемость студенток высших учебных заведений болезнями женских половых органов. 2001: 9–13.
- 42. Ефименко С.А. Влияние образа жизни на здоровье. Факторы риска. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007; 1: 8–14.
- 43. Полякова Н.М., Чернявская И.Я., Габидуллина Т.В. Факторы репродуктивных установок студенческой молодежи. Сибир-ский медицинский журнал. 2010; 25; 4 (Вып. 2): 147–8.
- Кобыльченко М.Ю., Кабакова Т.И., Котовская О.В. Основные результаты социологического исследования гинекологических больных с кандидозной инфекцией на примере Ставропольского края. Фундаментальные исследования. 2012; 4: 283–7.
- 45. Окулов М. В., Петрова Н. Г. Оценка медицинской грамотности и медицинской активности женщин с онкогинекологической патологией, госпитализированных в ГОД г. Санкт-Петербурга. Экология человека. 2006; 10 (Приложение 3): 43–5.

### REFERENCES

- Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics malignancies in Russia and the CIS in 2007. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN, 2009; 20 (3 Prilozhenie 1): 8–56.
- Evtyagin V.V., Sdvizhkov A.M., Borisov V.I. and other. Problems of rehabilitation of breast cancer patients. Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva. 2006; 4: 3.
- Breast Cancer. Group of authors. GEOTAR Media. E. Access: http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/ mammary\_gland.pdf
- Grassi L., Sabato S., Marmai L. et al. Depressive and anxiety disorders among cancer patients: screening methods by using the distress thermometer compared to the ICD-10. Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology. IPOS. 2006; 381: 162.
- 5. Harrison J., Maguire P. Predictors of psychiatric morbidity in cancer patients. Br J Psychiatr. 1994; 165: 593–8.
- 6. Aksel' E.M. Statistics malignant neoplasms of female genital mutilation. Tumors of the female reproductive system. 2009; 76–80.
- 7. Ferlay J., Bray F., Pissani P. et al. Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC Cancer Base №5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
- 8. Jemal D., Siegel M., Ward D. et al. Cancer Statistics, 2006. Ca Cancer J Clin. 2006; 56: 106–30.
- Kuznetsov V.V. Cervical cancer. Klinicheskaya onkogine-kologiya.
   Pod red. V.P. Kozachenko. M.: Meditsina, 2005; 101–54.

- 10. Prilepskaya V.N. Disease of the cervix, vagina and vulva. Pod red. V.N. Prilepskaya. M.: MEDpress, 2005: 432.
- 11. Lebedeva M.G., Khamoshina M.B., Vostrikova T.V. and other. Medical and geographical peculiarities of the reproductive health of adolescent girls. Doktor.Ru. 2012; 7 (75): 35–41.
- 12. Rogovskaya S.I. Human papillomavirus infection in women and cervical pathology. M.: GEOTAR-Media, 2008; 192.
- 13. Meyskens F., Patel D. Prevention of cervical cancer: smoking and human papilloma virus. Vestnik RONTs, 2007; 18 1:3–9.
- 14. Badretdinova F.F., Gantsev Sh.Kh., Trubin V.B. Secondary prevention of cervical cancer through the development and implementation of the optimization of diagnostic and treatment and rehabilitation at the background and precancerous diseases of the cervix. Tumors of the female reproductive system. 2012; 3–4: 133–8.
- 15. Chissov V.I. State of cancer care in Russia in 2006. Moscow, 2007; 178 p.
- Laslo Szalay, Ungar L. Cervical Pathology. Colposcopy and Cytology. Tutorial. Cytosza Publishing, Gybr Hungary. 2007; 444 p.
- 17. Sultanaeva Z.M., Sharafutdinova N.Kh. Incidence in childhood and adolescence as a factor of reproductive health. Health Care of the Russian Federation. 2010; 2: 22–5.
- 18. Tishuk E.A. Long-term trends of medical and demographic processes in the Russian Federation as the basis for planning and forecasting of forces and means health. Disease prevention and health promotion. 2006; 6: 11–5.
- 19. Shchepin O.P., Korotkikh R.V., Shchepin V.O. and other. Public health Health Development Framework. MA: National Institute of Public Health of the RAMS. 2009; 376.
- 20. Sidel'nikova V.M. Habitual pregnancy loss. Moscow, 2002; 304.
- Ushakova G.A., Elgina S.I. Reproductive health and national security of Russia. New technologies in obstetrics and gynecology. Materials Science Forum. Moscow, 1999; 222–3.
- 22. Filippov O.S. Factors determining the reproductive function of the family in Siberia. Health Care of the Russian Federation. 2002; (3): 31–3
- 23. Vikhlyaeva E.M., Pshenichnikova T.Ya. The role of the WHO Special Programme on Human Reproduction in solving urgent problems of infertile marriages. Obstetrics and Gynecology. 1988; 6: 3–4.
- 24. Kuligina M.V., Vasil'eva T.P., Kuligin O.V. and other. Reproductive behavior and health (medical and social aspects). Ivanovo: OAO «Izdatel'stvo» Ivanovo», 2008; 240.
- 25. Vorob'eva E.V. Differentiated examination algorithm infertile couples. «Problems of women health». 2011; 3: 5–13.
- 26. Serov V.N., Dubnitskaya L.V., Tyutyunnik V.L. Inflammatory diseases of the pelvic organs. Russian Journal of Medicine. 2011; 1: 46–51.
- 27. Romanova T.A., Kazakov V.A., Akin'shin V.I. and other. Organization of preventive and medical and health care as reproductive health adolescent children at the regional level. Health Care of the Russian Federation. 2008; 4: 12–4.
- 28. Sharafutdinov M.A. Dynamics and forecast the incidence of the

- adult population of the Republic of Bashkortostan genitourinary system. Medical Journal of Bashkortostan. 2010; 6: 11–5.
- 29. Amlaev K.R., Bzhezovskaya M.M. Results of the survey of youth lifestyle Stavropol. Preventive medicine. 2010; 1: 17–21.
- 30. Uvarova E.V. Medical and social aspects of reproductive health modern Russian girls. Reproductive child and adolescent health. 2006; 4: 10–5.
- 31. Uvarova E.V. Reproductive health of girls in early Russian XXI century. Obstetrics and Gynecology. 2006; Prilozhenie: 27–30.
- 32. Kokolina V.F. Gynecological endocrinology in childhood and adolescence. Guide for Physicians. Moscow: Medical practice. 2005: 339.
- 33. Mosolov K.V., Ishpakhtin G.Yu., Grigor'eva L.A. and other. During the formation of reproductive function in girls and adolescents and physical health and birth. Mother and Child: Materials VII Ros. offline. Moscow, 2005: 630.
- 34. Kulakov V.I. Reproductive health of the Russian population. Obstetrics and Gynecology. 2002; 2: 4–7.
- 35. Sumina A.V., Letnikova L.I. Assessment of reproductive health of women working in factories for the storage and sale of petroleum products. Herald of new medical technologies. 2011; 182: 320–2.
- 36. Yurovskaya V.P., Grechko E.Yu. Prognostic risk factors for gynecological diseases among adolescent girls. Kuban Research Medical Gazette. Krasnodar. 2009; 145–9.
- 37. Romanova T.A. Features of puberty at the present stage. Russian Medical Journal. 2004; 12(13): 12–6.
- 38. Kuznetsov S.V. Medical and social characteristics, gestational process and neonatal status in women older than 40 years. Proceedings of the V Russian forum «Mother and Child». Moscow, 2003: 118.
- 39. Gavrilova E.G. Over, the outcome of pregnancy and prevention of complications in residents of Eagle. Proceedings of the V Russian forum «Mother and Child». Moscow, 2003; 45.
- 40. Kudinova E.E. Features manifestation of somatic diseases in mothers with daughters in violation of the establishment of the menstrual function. Success of modern science. 2007; 1: 73–4.
- 41. Gurova Z.G., Tur'yanov A.Kh., Khusnutdinova Z.A. and other. Incidence of students of higher educational institutions diseases of female genital mutilation. 2001; 9–13.
- 42. Efimenko S.A. Effect lifestyles on health. Risk factors. Problems of Social Hygiene, health and medical history. 2007; 1: 8–14.
- 43. Polyakova N.M., Chernyavskaya I.Ya., Gabidullina T.V. Factors reproductive attitudes of students. Siberian Journal of Medical. 2010; 25(4): issue 2: 147–8.
- 44. Kobyl'chenko M.Yu., Kabakova T.I., Kotovskaya O.V. The main results of the survey of gynecological patients with Candida infection on the example of the Stavropol Territory. Fundamental research. 2012; 4: 283–7.
- 45. Okulov M.V., Petrova N.G. Evaluation of health literacy and health activity among women with onco-gynecological pathology, hospitalizations per year in St. Petersburg. Human Ecology. 2006; 10. Annex 3: 43–5.

Статья поступила 05.07.2014. Принята к печати 15.12.2014.

# ОПЕРАЦИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ ДОНОРСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ ПЛОДУ КАК ПРИЧИНА ПОСЛЕДОВОГО МЕТРОЭНДОМЕТРИТА И СЕПСИСА У МАТЕРИ

В.В. Ветров, Д.О. Иванов, З.М. Ахмеджанова, Л.Б. Митрофанова, П.В. Коновалов, А.С. Штайц ФБГУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова», Санкт-Петербург

Представлен клинический случай развития сепсиса у родильницы, получавшей перед родами процедуру переливания донорских эритроцитов (ПДЭ) плоду при гемолитической болезни, которую можно расценивать как причину развития сепсиса. Авторы приходят к выводу, что при резус-иммунизации инвазивная процедура ПДЭ плоду опасна для матери.

Ключевые слова: беременность, резус-иммунизация, плод, трансфузия крови, послеродовый сепсис.

# The operation of transfusion of donor erythrocytes (TDE) to the fetus in rhesus-conflict as reason puerperal metroendometritis and sepsis in mother

V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, Z.M. Achmedganova, L.B. Mitrofanova, P.V. Konovalov, A.C. Shtaytch Federal budget state establishment «Federal medical investigation centre them V.A. Almazova», St. Petersburg

The purpose of the study. Carry analysis of clinical case of sepsis in travaileth, receiving before childbirth procedure TDE to the fetus. Material and methods. Held analysis of outcome of gestation in patient with rhesus-immunization, receiving before birth therapeutic procedure TDE to the fetus. Results. In woman after operational childbirth developed endometritis, sepsis, the reason why it can be assumed execution before birth procedure TDE to fetus. Conclusion. In rhesus-immunization invasive procedure TDE to fetus is dangerous for mother.

**Key words:** pregnancy, rhesus-immunization, fetus, transfusion of blood, puerpetal sepsis.

Послеродовый сепсис занимает одно из ведущих мест в структуре материнской смертности, а у выживших женщин неблагоприятно влияет на качество последующей жизни. При этом факторами риска для развития сепсиса у родильниц являются соматические болезни, осложнения беременности (преэклампсия и пр.), инвазивные вмешательства при беременности, оперативные роды и пр. [1,2]. В литературе есть данные о том, что в результате выполнения инвазивной процедуры ПДЭ погибает каждый десятый плод, возможно развитие послеродового сепсиса у матери с потребностью в гистерэктомии как лечебной меры [1–5, 7].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Б.Ю.Е., 32 года, жительница г. Санкт-Петербурга, история родов № 2158.

В анамнезе перенесла детские инфекции, страдает хронической герпетической инфекцией. У мужа группа крови АВ (IV), резус-фактор положительный, у пациентки — 0 (I), резус-фактор — отрицательный. В 2009 г. беременность закончилась в срок, было выполнено кесарево сечение из-за тазового предлежания крупного плода. Антител по системе резус у пациентки не находили, профилактику резус-иммунизации не проводили. С началом настоящей беременности состояла на учете с 9 недель, сразу были выявлены резус-антитела (IgG1, IgG3) в титре 1:2. Беременность протекала нор-

### **МИТЕРИТЕРИИ** ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Иванов Дмитрий Олегович**, д.м.н., профессор, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФИМЦ им. В.А.Алмазова». **Адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б

**Ахмеджанова Зумраз Махмаджановна**, к.м.н., н.с. НИЛ «Физиология и патология беременности и родов» института перинатологии и педиатрии ФБГУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова». **Адрес:** г.Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б

**Митрофанова Любовь Борисовна**, д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова». **Адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б

**Коновалов Петр Владимирович**, аспирант НИЛ патоморфологии, врач-патологоанатом ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова». **Адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б

**Штайц Александр Сергеевич**, аспирант НИЛ патоморфологии, врач-патологоанатом ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова». **Адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б мально, но был диагностирован аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз (получает L-тироксин 50 мг/сутки). В динамике отмечали постоянное увеличение титра резус-антител, который к 32 неделям составил 1:128. Для уточнения состояния плода пациентку госпитализировали в Перинатальный центр. При обследовании была диагностирована тяжелая гемолитическая анемия у плода, по поводу чего 6.09.2013 г. была выполнена операция переливания донорских эритроцитов (ПДЭ) плоду. Согласно протокола процедуры, осложнений не было. На следующий день пациентку выписали домой под наблюдение врача женской консультации.

Через два дня у беременной появились тянущие боли внизу живота и субфебрилитет, по поводу чего обращалась к акушерам-гинекологам, к хирургам, лечилась в дневном стационаре. В динамике, на фоне курса инфузионной терапии, антибиотикотерапии боли сохранялись, но не нарастали, диагноза установлено не было. 25 сентября 2013 г. была госпитализирована в Перинатальный центр с жалобами на боли внизу живота. Эти боли дежурные врачи связали с возможным угрожающим разрывом матки по старому рубцу (кесарево сечение в 2009 г.), было выполнено срочное кесарево сечение. Согласно протоколу операции, в брюшной полости были обнаружены спайки в области правых придатков матки, истонченный до 1 мм послеоперационный рубец на матке в средней трети. Кровопотеря при операции составила 600 мл, был извлечен живой плод массой тела 2720 грамм, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. В динамике у плода развилась клиника тяжелой гемолитической анемии, по поводу чего было проведено заменное переливание крови на 5-е сутки жизни. Титр резус-антител в крови матери перед родами и после родов был на уровне 1:1024. С первых дней после кесарева сечения у пациентки развивались проявления системного воспалительного ответа (тахикардия, лихорадка, лейкоцитоз со сдвигом влево) и, несмотря на проводимую терапию, состояние ее прогрессивно ухудшалось. На 4-е сутки усилились боли в животе, отмечено плохое отхождение газов, вздутие живота, в правых нижних отделах появились симптомы раздражения брюшины. Рвоты не было. 29.08.13 г. была проконсультирована хирургом, который отметил, что боли в нижних отделах живота у женщины держатся уже две недели, усиливаются при перемещении тела, иррадиируют в правую ногу. Был заподозрен острый аппендицит.

При операции был обнаружен гнойный экссудат в подкожной клетчатке и под апоневрозом. В

брюшной полости выявили мутный выпот с хлопьями фибрина, рыхлые спайки, при разъединении которых в правом отделе живота вскрылся абсцесс с около 50 мл гноя. После разделения спаек обнаружены явления острого аппендицита, сальпингита справа, налеты фибрина на задней поверхности матки. Были выполнены аппендэктомия, тубэктомия справа, дренирование брюшной полости через Дугласово пространство и через подвздошные области. Заключение хирурга после операции: острый флегмонозный аппендицит, разлитой серозно-фибринозный перитонит, вторичный правосторонний сальпингит.

Больной проводилась интенсивная терапия (антибиотики, инфузионные средства с переливанием альбумина, донорской СЗП, стимуляция кишечника и пр.), но состояние ее прогрессивно ухудшалось, отмечались явления тяжелой интоксикации, стойкого пареза кишечника, в анализах крови отмечали лейкоцитоз до 20 тысяч, со сдвигом влево, показатель лейкоцитарного индекса интоксикации составил 13,2 усл. ед., С-реактивный белок — 238 ммоль/л. В крови дважды высевали кишечную палочку, чувствительную к антибиотикам.

31 октября (6-е сутки после кесарева сечения и 3-и сутки после аппендэктомии) была выполнена релапаротомия, ревизия органов брюшной полости. Несостоятельности швов на матке не обнаружено, но отмечали фибриновый налет в области раны на матке. Была выполнена назогастроинтестинальная интубация тонкой кишки, из просвета кишечника эвакуировано 2 литра застойного содержимого. 1 ноября вновь проводили релапаротомию, промывание брюшной полости раствором антисептика. Все меры были безуспешными, и поэтому 2.11.13 г. больной выполнили гистерэктомию с удалением правого яичника из-за его гнойного расплавления. Интенсивная терапия (ИВЛ, переливания крови и пр.) продолжалась, так как в течение нескольких дней состояние больной оставалось крайне тяжелым (дыхательная недостаточность, анемия, септические изменения в крови и др.), затем наступило постепенное улучшение. Через три недели больную перевели из ОРИТ в общую палату, затем выписали домой.

Результаты гистологического исследования:

- послед субкомпенсированная хроническая недостаточность плаценты, продуктивный базальный децидуит, виллузит;
- правая маточная труба гнойный сальпингит с обострением по типу флегмонозного с деструкцией стенки, лейкостазами (рис. 1);

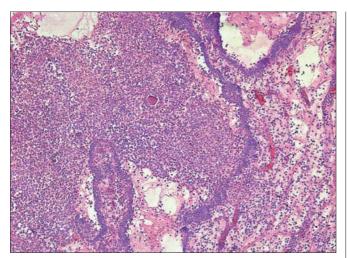


Рисунок 1. Хронический сальпингит с флегмонозным обострением. Нейтрофильная инфильтрация с гнойным расплавлением слизистой оболочки трубы. Гематоксилин-эозин, ×100.

- правый яичник гнойно-некротическое воспаление с некрозом, колониями микробов в корковом слое, отеком и эритростазом в сосудах мозгового слоя;
- матка гнойный эндометрит с некрозами, тенями микробов, тромбоза сосудов, фибриноидные некрозы стенок артерий, миометрий с проявлениями инфильтративно-продуктивного васкулита, лимфоидно-стромальными инфильтратами, эритроцитарными тромбами в венах, одиночной интрамуральной лейомиомой диаметром 1 см с нарушениями кровообращения, некрозами, кровоизлияниями (рис. 2). Фибринозно-гнойный перитонит;
- аппендикс вторичный аппендицит с разрастанием грануляционной ткани со стороны серозной оболочки, лейкоцитарной инфильтрацией наружных отделов стенки (*puc. 3, 4*).

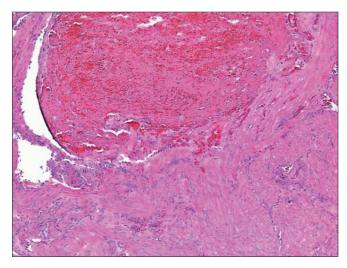


Рисунок 2. Тромбофлебит миометрия. Гематоксилинэозин, ×100

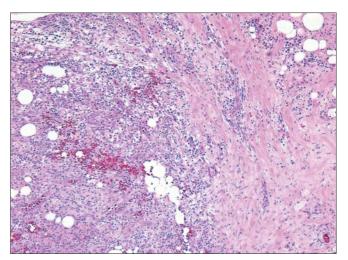


Рисунок 3. Гнойный периаппендицит. Нейтрофильная инфильтрация серозной оболочки аппендикса. Гематоксилин-эозин, ×100

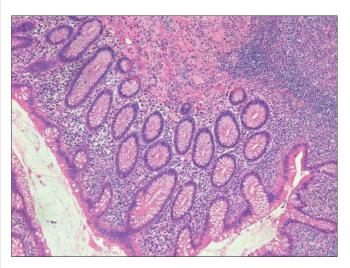


Рисунок 4. Пациентка Б. Неизмененная слизистая оболочка аппендикса. Гематоксилин-эозин, ×100.

Таким образом, в данном наблюдении у беременной почти сразу после проведения ПДЭ плоду появились боли в животе с явлениями умеренной воспалительной реакции организма, консервативная терапия которой была малоуспешной. После оперативного родоразрешения эти явления усилились существенно с развитием гнойного метроэндометрита, перитонита, сепсиса, потребовавшими длительной интенсивной терапии с проведением повторных операций, вплоть до гистерэктомии. С помощью патоморфологического исследования было установлено, что воспаление червеобразного отростка было вторичным. Поэтому следование диагнозу аппендицита было ошибочным, лишь способствовало затягиванию вопроса об удалении пораженной инфекцией матки, причиной чего следует считать инвазивную процедуру ПДЭ плоду, выполненную незадолго до родов.

### ВЫВОД

Операция ПДЭ плоду у беременной с резусконфликтом опасна для матери из-за возможности развития послеродового сепсиса.

### ЛИТЕРАТУРА

- 1. Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. Неосложненная преэклампсия. СПб. 2012; 168 с.
- 2. Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Донсков С.И. и др. Лечение резус-сенсибилизации с использованием лечебного плазмафереза и иммуноглобулинотерапии (Методические рекомендации). М., 2012.
- 3. Абдурахманова Л.Р., Терегулова Л.Е., Галимова И.Р. Анализ осложнений при внутриутробном переливании крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни плода. Бюлл. ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова. 2011; 65–9.
- 4. Ветров В.В., Бараташвили Г.К., Вьюгов М.А. и др. Роль лечебных плазмоэксфузий (аферезных технологий) в лечении беременных с резус-иммунизацией. Проблемы женского здоровья. 2014; 9 (2): 57–66.
- 5. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Чередникова Е.С., Мызникова И.В. Анализ течения гемолитической болезни новорожденных с конфликтом по АВО-системе. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 4: 67–70.
- 6. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003; 5: 46–56.
- 7. Isojima S., Hisano M., Suzuki T. et al. Early plasmapheresis followed by high-dose  $\gamma$ -globulin treatment saved a severely Rhoincompatible pregnancy . J. Clin. Apher. 2011; 26 (4): 216–8.

### REFERENCE

- 1. Vetrov V.V., Voinov V.A., Ivanov D.O. Uncomplicated preeclampsia. 2012; 168.
- Suhih G.T., Fedorova T.A., Donskov S.I. et. al. Treatment of rhesus-sensibilization with use therapeutic plasmaferesis and immunoglobulinotherapy. (Methodical recommendations). M., 2012.
- Abdurahmanova L.R., Teregulova L.E., Galimova I.R. Analysis
  of the complications in intrauterine transfusion of blood to
  the fetus in severe forms of hemolytic disease of fetus.
  Newsletter of FMIC by name V.A.Almazov. Application 4,
  October 2011. Abstracts of VI Interdisciplinary conference
  on obstetrics, perinatology, neonatology «Healthy woman –
  healthy newborn». 2011; 65–9.
- 4. Vetrov V.V., Baratashvily G.K., Vyugov M.A. and al. The role of therapeutic plasmaexfusies (apheresis technologies) in treatment of pregnant with rhesus-immunization. Problems of women health. 2014; 9 (2): 57–66.
- Petrenko Y.V., Ivanov D.O., Cherednikova E.S., Myznikova I.V. Analysis of hemolytic disease of newborns with conflict in ABO-system. Messenger of Russian military-medical Academy. 2012; 4: 67–70.
- 6. Shabalov N.P., Ivanov D.O. Sepsis of newborns. Pediatria. Journal by name G.N. Speransky. 2003; 5: 46–56.
- 7. Isojima S., Hisano M., Suzuki T. et al. Early plasmapheresis followed by high-dose  $\gamma$ -globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy J. Clin. Apher. 2011; 26 (4): 216–8.

Статья поступила 10.08.2014. Принята к печати 10.12.2014.

# ПРЕИМУЩЕСТВЕННО СЕНСОРНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ У 13-ЛЕТНЕЙ ДЕВОЧКИ

### Т.Е. Попова<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1</sup>, М.М. Петрова<sup>1</sup>, Т.Я. Николаева<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, Красноярск;
- <sup>2</sup> ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова Министерства науки и образования, Якутск

Преимущественно сенсорная форма хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП) достигает 50% среди криптогенных полиневропатий на амбулаторно-поликлиническом этапе. ХВДП — это аутоиммунное заболевание периферической нервной системы (ПНС). В развитии ХВДП обсуждается особая роль вирусов семейства герпеса, особенно вируса Эпштейна-Барр. Общепринято считать, что ХВДП в детском возрасте встречается гораздо реже, чем у взрослых. В литературе описываются отдельные клинические наблюдения тяжелых моторных форм ХВДП. В Университетской клинике КрасГМУ создан регистр ХВДП, где доля детей достигает 19%. Авторами разработан алгоритм диагностики ХВДП на ранних стадиях заболевания. В статье описан клинический случай преимущественно сенсорной ХВДП у девочки 13 лет. Отмечена важность ранней диагностики и диспансерного наблюдения больных с данной нозологией.

**Ключевые слова:** хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, сенсорная форма, дети, клинический случай.

# Sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in 13-years old girl

### T.E. Popova<sup>1</sup>, N.A. Shnayder<sup>1</sup>, M.M. Petrova<sup>1</sup>, T.Ya. Nikolaeva<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;
- <sup>2</sup> M.K. Ammosov Nord-East Federal University

Sensory predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (SP-CIDP) up to 50% of cryptogenic polyneuropathy at the outpatient stage. CIDP is dysimmune disease of peripheral nervous system. In the development of CIDP discusses the special role of the herpes viruses, especially Epstein-Barr virus. It is generally accepted that the CIDP in childhood is much rarer than in adults. The literature describes some clinical observations of severe forms of motor CIDP. At the University Hospital KrasGMU created Register of CIDP, where the proportion of children reaching 19%. The authors have developed an algorithm for the diagnosis of CIDP in the early stages of the disease. This article describes a clinical case predominantly sensory CIDP, the girl of 13 years. We were shown that early diagnosis and clinical supervision of patients with CIDP are very important.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, sensory predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, children, clinical case report.

### Дефиниция

Среди иммуноопосредованных невропатий в детском возрасте выделяют острую демиелинизирующую полиневропатию (синдром Гийена-Бар-

ре), при которой симптоматика нарастает в течение 4 недель, и хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП) с прогрессированием симптомов на протяжении бо-

### МНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Попова Татьяна Егоровна, к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

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

**Петрова Марина Михайловна,** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

**Николаева Татьяна Яковлевна**, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии и психиатрии медицинского института, ВПО Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. **Адрес:** 677000, Якутск, ул. Ойунского, 27

лее 4-х недельного периода (у взрослых — больше 2 месяцев) [1, 2].  $XBД\Pi$  — это приобретенное дизиммунное демиелинизирующие заболевание периферической нервной системы с преимущественным поражением периферических нервов конечностей.

### Эпидемиология

Частота встречаемости — от 0,5 (среди детского) до 0,8—9,0 (среди взрослого) на 100 тыс. населения [3; 4]. В Красноярском крае высокие показатели распространенности ХВДП (25,5 на 100 000 взрослого населения) объясняются сложными климато-географическими условиями и высокой частотой иммунодефицитных состояний среди жителей Сибири [5].

### Этиология и патогенез

К факторам риска развития ХВДП относятся вторичные иммунодефицитные состояния, сахарный диабет, нейротропные вирусы [6], среди которых особый вклад в развитие ХВДП вносит вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) [7]. Среди причин ХВДП у детей в литературе обсуждается также роль интеркуррентных инфекций, вирусных инфекций верхних дыхательных путей, вакцинация, герпетический стоматит, ветряная оспа, различные медицинские манипуляции и т.д. [8, 9]. В патогенезе ХВДП играют роль клеточные и гуморальные иммунные механизмы, опосредующие атаку неидентифициро-

Поврежденная миелиновая оболочка

Подвергающиеся аутоиммунной атаке аксоны периферических нервов

**Рис. 1.** Патогенез хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008; рисунок адаптирован авторами]: объяснение в тексте.

ванных антигенов на миелин и/или шванновские клетки, со временем к процессу демиелинизации присоединяется вторичная аксональная дегенерация периферических нервов (*puc. 1*) [10].

### Клиника и диагностика

Основные представления о ХВДП в детском возрасте, встречающейся гораздо реже, чем у взрослых, основаны на работах, описывающих небольшое число наблюдений тяжелых моторных форм ХВДП [4, 11]. Среди различных форм ХВДП наиболее частой является преимущественно сенсорная ХВДП, которая составляет до 50% криптогенных полиневропатий на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения [12]. В 2000 г. на 88-м Международном семинаре по электронейромиографии (ЭНМГ) при ХВДП у детей (Нидерланды) были предложены критерии диагностики моторной ХВДП, которые включают возможные критерии, обязательные клинические критерии и лабораторные признаки [1, 9]. К клиническим признакам моторной ХВДП относятся прогрессирующая мышечная слабость в проксимальных или дистальных мышцах верхних и нижних конечностей более 4 недель, быстрое прогрессирование (начало по типу СГБ – синдром Гийена-Барре) с последующим рецидивирующим или затяжным течением (более 1 года), и/или гипорефлексия. Для подтверждения диагноза необходимы результаты ЭНМГ и измене-

ния в цереброспинальной жидкости (белково-клеточная диссоциация).

К проявлениям сенсорной ХВДП относятся нарушения болевой, температурной, вибрационной чувствительности. Как правило, пациенты, особенно дети и подростки, с сенсорной ХВДП на ранних стадиях патологического процесса активно жалоб не предъявляют. Поэтому при неврологическом осмотре и опросе пациента следует обращать внимание на наличие зябкости в кистях и стопах, периодические парестезии («ощущение «ползания мурашек», «покалывания») в дистальных отделах конечностей. Большое значение играет выбор диагностических процедур для уточнения/исключения ХВДП. Так, на базе неврологического центра Университетской клинике КрасГМУ разработан

новый алгоритм диагностики ХВДП с применением современных высокоинформативных нейрофизиологических методик, включая компьютерную паллестезиометрию, термосенсометрию, стабилометрию, стимуляционную ЭНМГ, транскутанную оксиметрию [13, 14]. Новый диагностический алгоритм позволяет выявлять ХВДП на ранних стадиях патологического процесса, когда еще не упущены терапевтические возможности и можно добиться регресса симптоматики.

По данным регистра пациентов с ХВДП, который ведется в Университетской клинике, с 2012 г. выявлено и состоит на диспансерном наблюдении 176 пациентов (мужского пола - 77 чел., 43,8%; женского пола -99 чел., 56,2%) с сенсорной формой ХВДП, возраст которых варьирует от 4 до 78 лет (медиана возраста – 30 [Р25:Р75; 20:42] лет). Из 176 пациентов 18,8% (33 чел.) составили дети и подростки (мальчиков – 16 чел., 48,5%; девочек – 17 чел., 51,5%) в возрасте от 4 до 17 лет (медиана возраста – 12 [Р25:Р75; 7:16] лет). У большинства наблюдаемых пациентов детского возраста выявлена связь заболевания с хронической герпетической инфекцией: вирус простого герпеса (ВПГ 1 и 2 типа) встречался в 89% случаев, цитомегаловирус (ЦМВ) в 67,3%, ВЭБ – у 65,2% пациентов. В 76% случаев отмечалась микст-герпесвирусная инфекция, при этом особое значение имела высокая активность ВЭБ, что согласуется с данными зарубежных авторов [7]. Среди обследованного контингента в 28% отмечались семейные случаи заболевания ХВДП, ассоциированного с длительной персистенцией хронической герпетической инфекции среди членов семьи наблюдаемых детей и подростков.

Представляем собственное клиническое наблюдение преимущественно сенсорной ХВДП у пациентки 13 лет, наблюдающейся в нашей клинике с мая 2014 г.

### Клиническое наблюдение

Пациентка, 13-летняя девочка, с родителями впервые обратились на прием к врачу-неврологу неврологического центра Университетской клиники в мае 2014 г. с жалобами на повышенную утомляемость при обычных физических нагрузках, зябкость и потливость кистей и стоп.

Из анамнеза: ребенок родился от первой запланированной беременности, протекавшей с токсикозом в первом триместре гестации, внутриутробной гипоксией плода. Роды срочные на 38-й неделе гестации, ребенок родился с обвитием пуповиной. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Со слов мамы, с последствиями родовой краниоспиналь-

ной травмы девочка в течение 1-го года жизни состояла на диспансерном учете у детского невролога. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, пневмония, хронический лабиальный герпес с частотой обострений один раз в 1—2 года. Персистенция хронической герпесвирусной инфекции среди членов семьи ребенка: частые (более 1 раза в квартал) обострения лабиального герпеса у бабушки и отца девочки.

**Объективно:** Состояние удовлетворительное. Рост 172 см, вес 52 кг. Легкая инъекция склер. Зев спокоен. Лимфоузлы не пальпируются. Зубы санированы. Кожные покровы чистые, бледноваты.

Сознание ясное. Интеллект соответствует возрасту и образованию. Девочка ориентирована в собственной личности, времени, месте. Доброжелательна. Негрубо повышен уровень ситуативной тревожности. Со стороны черепных нервов: неполный синдром Горнера справа; ограничение движений глазных яблок кнаружи; горизонтальный среднеразмашистый и вертикальный мелкоразмашистый нистагм при взорах в стороны; диплопии (двоения в глазах) нет; легкая девиация языка влево при выдвижении из полости рта. Двигательная сфера: негрубая диффузная мышечная гипотония (за счет астенизации ребенка); физиологические рефлексы с рук (биципитальный и карпорадиальный) оживлены, слева выше, с расширением рефлексогенной зоны; коленные рефлексы оживлены, равномерные, без асимметрии; ахилловы рефлексы оживлены с легкой поликинезией, без разницы сторон; пальценосовую и коленопяточную пробы девочка выполняла с явлениями легкой сенситивной атаксии; мозжечковой атаксии не выявлено. Расстройства чувствительности по полиневритическому типу в виде болевой гиперестезии на нижних конечностях с уровня средней трети голеней («гольфы») с нарастанием выраженности гиперестезии по направлению к стопам с появлением гиперпатии и дизестезии. Гипотермия (снижение кожной температуры) дистальных отделов верхних и нижних конечностей (кисти и стопы). Локальный гипергидроз кистей и стоп, мраморность окраски дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Сколиоз грудо-поясничного отдела позвоночника. Менингеальных знаков нет.

Пациентка впервые прошла дообследование по программе диагностики ХВДП в условиях Университетской клиники. По данным компьютерной паллестезиометрии с дистальных отделов нижних конечностей (наружные лодыжки) выявлены изменения, характерные для демиелинизирующего поражения толстых миелиновых волокон  $\Lambda\beta$  типа дис-

тальных отделов периферических нервов нижних конечностей легкой/умеренной степени (рис. 2, а).

Стимуляционная ЭНМГ (скорость распространения возбуждения по моторным волокнам — СРВм, скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам — СРВс, М-ответ, F-волна) выполнена с использованием электромиографического комплекса «Нейрософт» (Иваново, РФ), зарегистрировано снижение скорости проведения импульса (СПИ) выраженной степени по сенсорным волокнам большеберцового с обеих сторон, умеренной степени — по сенсорным волокнам левого малоберцового нерва, а также аксонально-демиелинизирующие нарушения проводимости по моторным волокнам малоберцового нерва с обеих сторон легкой степени.

Компьютерная стабилометрия выполнена с использованием пробы Ромберга по Европейской методике на стабилометрической платформе МБН (Москва, РФ), выявлены нарушения основной стойки смешанного генеза с преимущественным вовлечением проприоцептивной системы легкой степени, что коррелировало с клинической симптоматикой легкой сенситивной атаксии, выявленной во время неврологического осмотра.

Компьютерная термосенсометрия выполнена с включением термодинамического теста (с определением болевого порога на воздействие тепла и холода) на диагностическом оборудовании «Сенсотестер МБН» (Москва, РФ). При исследовании

Уровень (дб) Лодыжка 18–40 лет (метод проф. Шнайдер Н.А. и соавт.)

24,0
правая лодыжка
левая лодыжка
левая лодыжка
16 32 63 125 250 500
а)
Частота (Гц)

температурной чувствительности на верхних конечностях тепловая и холодовая чувствительность сохранены с обеих сторон, болевые пороги на воздействие тепла были умеренно (на грани с выраженной степенью) снижены, преимущественно на уровне предплечий, с обеих сторон с элементами гиперпатии, зарегистрировано выраженное повышение болевого порога на воздействие холода с обеих сторон. При исследовании температурной чувствительности на нижних конечностях зарегистрировано легкое снижение тепловой чувствительности в области тыла стопы и нижней трети голеней справа, холодовая чувствительность была сохранена, однако болевой порог на воздействие тепла был снижен в легкой степени на подошвенной и тыльной поверхностях правой стопы; зарегистрировано выраженное повышение болевого порога на воздействие холода на уровне тыльной поверхности стоп, голеней с обеих сторон; при оценке состояния болевого порога на воздействие холода выявлена гиперпатия.

В клиническом аспекте результаты комплексного нейрофизиологического исследования свидетельствовали о поражении умеренной степени тяжести немиелинизированных и слабомиелинизированных волокон дистальных отделов периферических нервов верхних и нижних конечностей (рис. 3).

По данным иммуноферментного анализа крови на антитела к вирусам семейства *Herpes viridae* (от мая 2014 г.) показано умеренное повышение титров

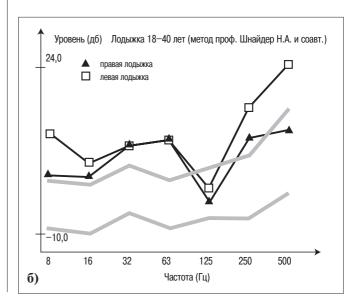


Рисунок 2. Компьютерная паллестезиометрия на диагностическом оборудовании «Вибротестер МБН» (Москва, РФ) с наружных лодыжек: а) исследование до лечения (май 2014 г.), показано снижение вибрационной чувствительности в широком диапазоне частот с обеих сторон с небольшой асимметрией сторон (хуже слева) с тенденцией к выпадению на высоких частотах (250, 500 Гц); б) исследование после лечения (октябрь 2014 г.), показана клинически значимая позитивная динамика в виде улучшения вибрационной чувствительности в широком диапазоне частот с обеих сторон, тенденция к выпадению на частоте 500 Гц сохраняется только слева.

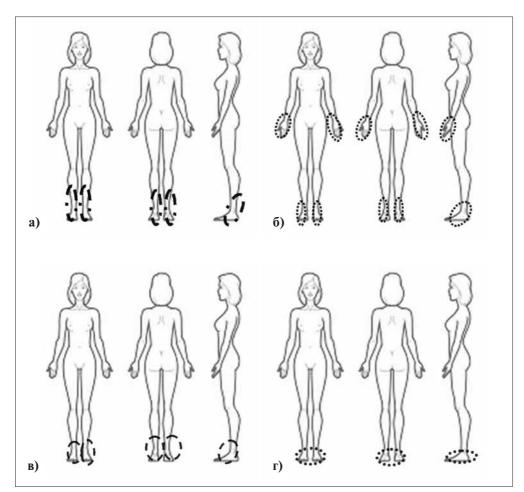


Рисунок 3. Схема расстройств поверхностных и глубоких видов чувствительности у 13-летней девочки-подростка на момент первичной диагностики преимущественно сенсорного варианта ХВДП: а) расстройства болевой чувствительности; б) расстройства температурной чувствительности; в) расстройства вибрационной чувствительности; г) расстройства проприоцептивной чувствительности (объяснения в тексте).

антител к вирусам ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1 типа. При исследовании иммунного статуса выявлено повышение уровня Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение общего уровня IgG, активности фагоцитов. Девочка проконсультирована врачомимунологом: Хроническая ВЭБ инфекция высокой степени активности; хроническая ЦМВ и ВПГ инфекции, умеренной степени активности; вторичный иммунодефицит с легкой гипофункцией фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета.

На основании жалоб, анамнеза болезни, характерных клинических проявлений, данных нейрофизиологических и лабораторных методов исследования был установлен клинический диагноз: Хроническая персистирующая герпесвирусная микст-инфекция (ВЭБ инфекция высокой степени активности, ЦМВ и ВПГ1 умеренной степени активности). Хронический лабиальный герпес, рецидивирующее течение, ремиссия. Нейроформа: хро-

ническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, преимущественно сенсорный вариант, медленно прогредиентный тип течения, с поражением верхних и нижних конечностей 1-й степени тяжести, умеренными расстройствами поверхностных и глубоких видов чувствительности, сенситивной атаксией 1-й степени тяжести. Впервые выявленная.

По согласованию с врачом-иммунологом, пациентке проведен курс иммуномодулирующей терапии (иммуноглобулин человеческий внутримышечно, полиоксидоний внутримышечно; амиксин перорально, витамины группы В – тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, фолиевая кислота, биотин). Даны рекомендации по санации хронической герпесвирусной инфекции среди членов семьи ребенка. На фоне проводимой те-

рапии состояние девочки улучшилось: на контрольном осмотре в рамках диспансерного наблюдения через 6 месяцев от первичного обращения в Университетскую клинику регрессировали нарушения болевой чувствительности, девочка чувствует себя хорошо, активна, отсутствуют жалобы на снижение работоспособности при физической нагрузке. По данным компьютерной паллестезиометрии отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности нарушения вибрационной чувствительности на уровне дистальных отделов нижних конечностей ( $puc.\ 2,\ \delta$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сенсорная ХВДП представляет собой одну из наиболее часто встречающихся форм периферических полиневропатий не только в общей популяции, но и среди детского населения, что требует настороженности со стороны врачей амбула-

торно-поликлинического звена здравоохранения (педиатров, врачей общей практики, детских неврологов, иммунологов). В развитие ХВДП особый вклад вносят вирусы семейства Herpes viridae, преимущественно герпесвирусные микст-инфекции с высокой активностью ВЭБ [15]. Ранняя диагностика сенсорной ХВДП позволяет начать своевременную терапию потенциально курабельного заболевания, предотвращая тем самым прогрессирование патологического процесса. Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует эффективность ранней диагностики и лечения у девочки-подростка, что особенно важно, поскольку вирусы семейства Herpes viridae вносят вклад в развитие вторичного бесплодия и повышают риск врожденных пороков развития плода [16].

### ЛИТЕРАТУРА

- 1. Nevo Y., Topaloglu H. 88th ENMG international workshop: childhood chronic inflammatory demielinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8–10, 2000. Neuromuscular Disoders. 2002; 12 (2): 195–200.
- Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. Eur. J. Ped. Neurology. 2009; 13: 209–18.
- Chió A., Cocito D., Bottacchi E., et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007; 78: 1349.
- 4. Iijima M., Koike H., Hattori N., et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79: 1040.
- 5. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железногорск Красноярского края). Нервно-мышечные болезни. 2011; 1: 34–40.
- 6. Fatehi F., Nafissi S., Basiri K., et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. J. Res. Med. Sci. 2013; 18(5): 438–41.
- 7. Lünemann J.D., Tackenberg B., Stein A. et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. J. Neuroimmunol. 2010; 218: 107–11.
- 8. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. Neuropediatrics. 1999; 30(4): 190-6.
- 9. Riekhoff A.G.M., Jadoul C., Mercelis R. et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy Three cases and a review of the literature. Eur. J. Ped. Neurol. 2012; 16: 315–31.

- 10. Stübgen J.-P. Biological agents for chronic inflammatory demielinating polyradiculoneuropathy. European neurological review. 2013; 8 (1): 57–61.
- 11. Куренков А.Л., Никитин С.С., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. Нервно-мышечные болезни. 2012; 2: 40–51.
- 12. Chin R.L., Latov N., Sander H.W. et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. J. Peripher. Nerv. Syst. 2004; 9 (3): 132–7.
- Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Николаева Т.Я. Принципы диагностики полиневропатий в общей врачебной практике. Справочник врача общей практики. 2014; (11): 18–32.
- 14. Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. и соавт. Динамика изменений вибрационной чувствительности по данным компьютерной паллестезиометрии при приобретенных и генетически детерминированных формах полиневропатий класса миелинопатий. Сибирское медицинское обозрение. 2014; 4: 69–75.
- 15. Дрыганова М.Б., Мартынова Г.П., Куртасова Л.М. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр у детей: клинико-иммунологические параллели. Сибирское медицинское обозрение. 2010; 63 (3): 13–7.
- 16. Цхай В.Б. Проблемы внутриутробного инфицирования с позиций доказательной медицины. Сибирское медицинское обозрение. 2007; 42 (1): 76–80.

### REFERENCES

- Nevo Y., Topaloglu H. 88th ENMG international workshop: childhood chronic inflammatory demielinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8–10, 2000. Neuromuscular Disoders. 2002; 12 (2): 195–200.
- Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. Eur. J. Ped. Neurology. 2009; 13: 209–18.
- Chió A., Cocito D., Bottacchi E., et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007; 78: 1349.
- Iijima M., Koike H., Hattori N., et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79: 1040.
- 5. Shnayder N.A., Kantimirova E.A. Epidemiologial and clinical characteristics of some forms of polyneuropathies (on example CATE Zheleznogirsk of Krasnoyarsk region). Neuromuscular diseases. 2011; 1: 34–40.
- 6. Fatehi F., Nafissi S., Basiri K., et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. J. Res. Med. Sci. 2013; 18(5): 438–41.

- 7. Lünemann J.D., Tackenberg B., Stein A. et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. J. Neuroimmunol. 2010; 218: 107–11.
- 8. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. Neuropediatrics. 1999; 30(4): 190–6.
- Riekhoff A.G.M., Jadoul C., Mercelis R. et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy –
   Three cases and a review of the literature. Eur. J. Ped. Neurol. 2012; 16: 315–31.
- 10. Stübgen J.-P. Biological agents for chronic inflammatory demielinating polyradiculoneuropathy. European neurological review. 2013; 8 (1): 57–61.
- 11. Kurenkov A.L., Nikitin S.S., Bursagova B.I., Kuzenkova L.M. Features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children. Neuromuscular diseases. 2012; 2: 40-51.
- 12. Chin R.L., Latov N., Sander H.W. et al. Sensory CIDP present-

- ing as cryptogenic sensory polyneuropathy. J. Peripher. Nerv. Syst. 2004; 9 (3): 132–7.
- Popova T.E., Shnayder N.A., Petrova M.M., Nikolaeva T.Ya. Diagnostic principles of polyneuropathies in general practice. Handbook of general practitioner. 2014; (11): 18–32.
- 14. Popova T.E., Shnayder N.A., Petrova M.M., et al. Dynamics of changes in vibration sensitivity according to computer pallesthesiometry when acquired and genetically determined forms of mielinopaty class polyneuropathy. Siberian medical overview. 2014; 4: 69–75.
- 15. Dryganova M.B., Martynova G.P., Kurtasoa L.M. Infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children: clinical and immunological parallels. Siberian medical overview. 2010; 63 (3): 13–7.
- Tshaj V.B. Problems of intrauterine infection from position of evidence-based medicine. Siberian medical overview. 2007; 42 (1): 76–80.

Статья поступила 10.09.2014. Принята к печати 15.12.2014.

Информационное письмо

### IX Всероссийская конференция

## проблемы женского здоровья и пути их решения

### 5-6 февраля 2015 года

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

### Организаторы конференции:

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

#### Тематика конференции (темы для обсуждения):

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

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

#### Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов): до 30 декабря 2014 года — 1~200 рублей, с 30 декабря — 1~500 рублей. Опубликование тезисов (одна работа) — 450 рублей.

### ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

### Банковские реквизиты

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

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

### Тезисы

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 30 декабря 2014 г. по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

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

### Требования к оформлению тезисов

- 1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем 1 страница (A4), 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).

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