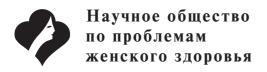
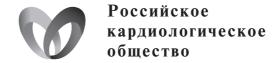
ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

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 содержание рекламных материалов

Периодичность издания

Установочный тираж 10 000 экз.

Учредитель и издатель ООО «Медиком»

Адрес: 127473 Москва, Телефон: (499) 972-9645

Факс: (499) 978-1676 E-mail: redaktorpjz@

yandex.ru

http://www.gzrf.ru

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

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕЛАКТОР 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

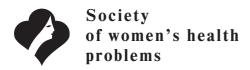
Т.В. Соловьева

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

Г.Ф. Русановская, А.С. Шпрыков, И.А. Камаев, А.В. Павлунин	
Губеркулез органов дыхания и эффективность стационарного этапа лечения у женщин	
репродуктивного возраста	5
В.В. Скибицкий, Е.В. Городецкая, А.В. Фендрикова, Е.А. Кудряшов	
Б.Б. Скиоицкии, Е.Б. Торооецкия, А.Б. Фенорикова, Е.А. куоряшов Гендерные особенности влияния комбинированной антигипертензивной терапии на структурно-	
рункциональное состояние миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией	
и ишемической болезнью сердца	10
пшени секон облезные сердци	10
В.В. Ветров, Д.О. Иванов	
Медицинские причины перинатальной смертности в регионе	
Южного Федерального округа России в 2014 году	20
Г.И. Нечаева, А.А. Семенкин, О.В. Дрокина, М.И. Шупина, Е.Н. Логинова	
Артериальная гипертония и тревожные расстройства у женщин в менопаузе:	20
современные возможности медикаментозной терапии в амбулаторных условиях	28
Г.М. Дадашова	
Гендерные и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма у больных	
с хронической сердечной недостаточностью	36
О.В. Листопад, Е.А. Баженова, В.А. Ионин, А.В. Соболева, Е.И. Баранова	
Голщина эпикардиального жира и сосудистая жесткость у больных абдоминальным ожирением:	
гендерные особенности	43
М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, О.В. Еремина, Е.Ю. Можейко, Д.С. Каскаева, Н.М. Потылицина	
м.м. петрова, С.Б. прокопенко, О.Б. Еремина, Е.Ю. можейко, д.С. каскаева, п.м. потылицина Оценка влияния гендерных различий на течение послеоперационных когнитивных дисфункций	50
оценка влияния гендерных различии на течение послеоперационных когнитивных дисфункции	50
А.В. Московкина, В.А. Линде, О.З. Пузикова	
Роль гонадотропин-рилизинг гормона в патогенезе овариальной дисфункции	
у девочек-подростков с гиперандрогенией	57
П.В. Коновалов, Ф.А. Овсянников, Д.О. Иванов, Л.Б. Митрофанова	
Сравнительное морфологическое исследование нейрогуморальной регуляции миометрия в различных	62
возрастных периодах и в родах	02
илинителий спунай	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Н.А. Шнайдер, Г.П. Мартынова, М.А. Строганова, А.В. Дюжакова, Д.В. Дмитренко, Е.А.Шаповалова,	
Ю.С. Панина	
Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза: клинический случай	69
информация	
	=.
Список статей, размещенных в журнале «Проблемы женского здоровья» в 2014 году	
Информационное письмо	84

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Letters to the readers	84
Articles published in 2014.	79
INFORMATION	
N.A. Shnayder, G.P. Martynova, M.A. Stroganova, A.V. Diuzhakova, D.V. Dmitrenko, E.A. Shapovalova, Yu.S. Panina Febrile seizures as trigger of mesial temporal sclerosis: case report	69
CLINICAL CASE	
P.V. Konovalov, F.A. Ovsyannikov, D.O. Ivanov, L.B. Mitrofanov Comparative morphological study of neurohumoral regulation of the myometrium at different ages and in labor	62
A.V. Moskovkina, V.A. Linde, O.Z. Puzikova The role of gonadotropin-releasing hormone in ovarian disfunction forming at hyperandrogenic pubertal girls	57
M.M. Petrova, S.V. Prokopenko, O.V. Eremina, E.J. Mozheyko, D.S. Kaskaeva, N.M. Potylitsina Assessing the impact of gender differences for postoperative cognitive dysfunction	50
O.V. Listopad, E.A. Bazhenov, V.A. Ionin, A.V. Sobolev, E.I. Baranova Epicardial fat thickness and vascular fluid in patients with abdominal obesity: gender features	43
G.M. Dadashova Gender and age characteristics of heart rate variability in patients with chronic heart failure	36
G.I. Nechaeva, A.A. Semyonkin, O.V. Drokina, M.I. Shupina, E.N. Loginova Arterial hypertension in postmenopausal women: contemporary possibilities of medical therapy in outpatient department	28
V.V. Vetrov, D.O. Ivanov The medical reasons of perinatal mortality (PM) in n-region of southern federal district of Russia in 2014 year	20
V.V. Skibitskiy, E.V. Gorodetskaya, A.V. Fendrikova, E.A. Kudryashov Gender features of influence combination antihypertensive therapy on structural — functional state of left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and coronary heart disease	10
G.F. Rusanovskaya, A.S. Shprykov, I.A. Kamala, A.V. Pavlunin Respiratory tuberculosis and efficiency inpatient treatment in premenopausal women	5

ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Г.Ф. Русановская, А.С. Шпрыков, И.А. Камаев, А.В.Павлунин

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

В течение последних нескольких лет в России отмечается рост основных эпидемиологических показателей по туберкулезу у женщин, пиковые значения приходятся на возрастную группу 25-34-летних. **Цель исследования** — изучение структуры впервые выявленного туберкулеза органов дыхания и оценка эффективности стационарного этапа лечения у женщин репродуктивного возраста. **Материалы и методы.** В исследование включено 179 случаев туберкулеза органов дыхания у женщин репродуктивного возраста (18-44 года), средний возраст составил 30.9 ± 1.7 лет. Установлено, что в современных условиях выявляются распространенные формы туберкулеза органов дыхания ($82.9\pm4.6\%$) с большой протяженностью поражения ($62.2\pm3.6\%$), высокой частотой деструктивных изменений ($86.1\pm2.5\%$) и бактериовыделения ($63.3\pm3.8\%$) с лекарственной устойчивостью ($87.8\pm1.7\%$), в основном, к препаратам основного ряда, что свидетельствует о несвоевременности выявления туберкулеза. Отмечается неудовлетворительная эффективность стационарного лечения туберкулеза органов дыхания: прекращение бактериовыделения достигнуто у 72.2% женщин, ликвидация деструктивных изменений — у 31.1%. Исходами стационарного лечения в большинстве случаев являются большие остаточные изменения в легочной ткани ($88.3\pm1.7\%$). На результаты лечения в условиях стационара повлияли выявленные особенности туберкулеза органов дыхания в сочетании с негативными медико-биологическими и социальными факторами. Заключение. Профилактические и лечебно-диагностические мероприятия должны быть направлены на своевременное выявление и излечение женщин от туберкулеза.

Ключевые слова: клинические особенности туберкулеза органов дыхания, эффективность стационарного лечения, женщины, репродуктивный возраст.

Respiratory tuberculosis and efficiency inpatient treatment in premenopausal women

G.F. Rusanovskaya, A.S. Shprykov, I.A. Kamala, A.V. Pavlunin

Medical University «Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation»

Over the past few years in Russia has been an increase in key epidemiological indicators for TB in women (peak values occur in the age group of 25–34-year-olds). The purpose of research – the study of the structure of newly diagnosed pulmonary tuberculosis and evaluation of the effectiveness of inpatient treatment in women of reproductive age. Materials and methods. The study included 179 cases of pulmonary tuberculosis in women of reproductive age (18-44 years), the mean age was – 30,9 \pm 1,7let. It was found that under current conditions identified common forms of pulmonary tuberculosis (82,9 \pm 4,6%) with long lesions (62,2 \pm 3,6%), a high frequency of destructive changes (86,1 \pm 2,5%) and bacterial isolation (63,3 \pm 3,8%) drug-resistant (87,8 \pm 1,7%), mainly to the line drugs, indicating that the untimely detection of tuberculosis. Noted poor efficiency of inpatient treatment of pulmonary tuberculosis: bacteriological achieved in 72.2% of women, the elimination of destructive changes in 31.1%. Inpatient treatment outcomes in most cases, large residual changes in the lung tissue (88,3 \pm 1,7%). On the results of treatment in a hospital environment influenced revealed features of pulmonary tuberculosis in combination with the negative medical and biological and social factors. Conclusion. Preventive and therapeutic diagnostic measures should be aimed at early detection and cure of tuberculosis women.

Key words: clinical features of pulmonary tuberculosis, the effectiveness of in-patient treatment, women of reproductive age.

МНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Русановская Галина Федоровна, врач-фтизиатр ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». **Адрес:** 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Минина, 20/3, литер «Е».

Камаев Игорь Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ». **Адрес:** 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.

Шпрыков Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ». **Адрес:** 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.

Павлунин Александр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой туберкулеза ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения $P\Phi$ ». **Адрес:** 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.

Организация дифференцированного подхода к выявлению туберкулеза невозможна без изучения его возрастно-половых особенностей, так как в целом в Российской Федерации за последние годы возрастно-половая структура туберкулеза изменилась в сторону омоложения: впервые выявлять больных стали в более раннем возрасте [1].

Проблема туберкулеза у женщин в последние годы все больше привлекает внимание специалистов во всем мире в связи с ростом показателей заболеваемости и смертности. Меньшая социальная защищенность и меньший уровень доходов женщин, большой психологический гнет факта выявления туберкулеза, высокий процент среди заболевших женщин лиц молодого трудоспособного возраста с сохраненной репродуктивной функцией и наличием тесного контакта с детьми — вот лишь некоторые дополнительные особенности, также определяющие актуальность и значимость данной проблемы [2].

В 2011 г. в РФ было выявлено 104 тысячи 320 больных туберкулезом, показатель первичной заболеваемости туберкулезом составил 73,0 на 100 тысяч населения. Из общего числа впервые выявленных больных 30,7% составили женщины (32 тысячи), показатель составил 47,5 на 100 тысяч женского населения, максимальное значение показателя приходится на возраст пика фертильности 25-34 года (заболеваемость в этой возрастной группе достигла к 2011 г. 83,9 на 100 тысяч женского населения соответствующего возраста, а доля женщин этой возрастной группы среди заболевших туберкулезом женщин возросла с 23,3% до 29,8%) [3].

В связи с этим данная проблема представляется актуальной и значимой, требующей глубокого изучения и анализа.

Цель исследования — изучение структуры впервые выявленного туберкулеза органов дыхания и оценка эффективности стационарного этапа лечения у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Время и место проведения исследования

Исследование проводилось в Дзержинском противотуберкулезном диспансере Нижегородской области в рамках диссертационного исследования, включенного в план научно-исследовательских работ (НИР) ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России», в 2012—2013 гг.

Характеристика исследования: когортное исследование.

Сроки наблюдения: период проведения противотуберкулезной химиотерапии по основному курсу лечения в условиях круглосуточного стационара.

Участники исследования

Критерии включения:

- женщины репродуктивного возраста (18—44 года):
- жительницы Нижегородской области;
- верифицированный диагноз туберкулеза органов дыхания;
- прием противотуберкулезных препаратов;
- окончание стационарного этапа лечения.

Критерии невключения: в исследование не включали жительниц других регионов РФ; пациенток в возрасте старше 44 лет, не желающих выполнять протокол обследования в рамках настоящего исследования.

В исследование были включены 179 женщин репродуктивного возраста, больных активным туберкулезом органов дыхания, закончивших стационарный этап лечения. Средний возраст в исследуемой группе составил 30,9 ± 1,7 лет. Впервые выявлен туберкулез органов дыхания у $66.7 \pm 3.5\%$ женщин, рецидив заболевания — у $17.8 \pm 2.8\%$, туберкулез хронического течения у $15.0 \pm 2.6\%$ женщин. Осложнений течения туберкулезного процесса практически не наблюдалось, отмечены лишь единичные случаи осложнений в виде кровохарканья, спонтанного пневмоторакса, легочно-сердечной недостаточности. Женщины исследуемой группы получали в условиях стационара противотуберкулезную химиотерапию в большинстве случаев по IV режиму $(41,1 \pm 3,7\%)$, I режиму $(37,2 \pm 3,6\%)$, II A режиму $(11.7 \pm 2.4\%)$, реже по I модифицированному и II Б режимам. Средняя продолжительность стационарного этапа лечения составила 129,0 ± 3,4 дней. На отсутствие сопутствующей патологии указали $76,7 \pm 3,1\%$ женщин. Из сопутствующих патологий наиболее часто встречались гепатит С $(9,4 \pm 2,1\%)$, ВИЧ-инфекция в сочетании с гепатитом С $(3.9 \pm 1.4\%)$, сахарный диабет $(2.7 \pm$ 0,9%).

Клинические и инструментальные исследования. Программа исследования включала данные клинических, бактериологических и рентгенологических методов, полученных из медицинских карт стационарного больного (форма №003/у). Эффективность стационарного этапа лечения оценивали по следующим критериям: клиническому (динамика клинических проявлений туберкулезной инфекции, а именно симптомов туберкулез-

ной интоксикации и жалоб со стороны бронхолегочной системы), микробиологическому (сроки прекращения бактериовыделения), рентгенологическому (сроки закрытия деструктивных изменений в легочной ткани).

Статистическая обработка данных. Электронная база данных исследования была создана с помощью СУБД Microsoft Office Excel 2007. Статистическая обработка полученных в исследовании данных осуществлялась с помощью специализированного пакета прикладных программ SPSS 17.0. Математический анализ результатов проводился на основе задач исследования, исходя из принципа подбора в первую очередь простых, однозначно интерпретируемых аналитических методов. Для описательной статистики рассчитывались средние значения (M) в виде $M \pm m$, где т – ошибка средней величины. Различия считали статистически значимыми при величине p < 0.05, определенного с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В $70.0 \pm 3.4\%$ случаях туберкулез органов дыхания у женщин репродуктивного возраста был выявлен несвоевременно, частота выявления запущенной стадии составила $20.0 \pm 2.9\%$, случаи своевременного выявления туберкулеза — лишь $10.0 \pm 2.2\%$.

Достаточно высоким в анализируемой группе было число заболевших женщин, у которых имелись в анамнезе контакты с больными туберкулезом ($68.3 \pm 3.5\%$).

Почти в половине случаев (44,4 \pm 3,7%) туберкулез был выявлен у женщин при обращении с жалобами в лечебно-профилактические учреждения. Наиболее часто встречающимися симптомами туберкулезной интоксикации у пациенток были повышенная температура тела до фебрильных цифр (40,6 \pm 3,7%), потливость, особенно в ночное время (31,7 \pm 3,5%) и быстрая утомляемость (31,1 \pm 3,4%), реже отмечались потеря аппетита и снижение массы тела (10,6 \pm 2,4% и 7,2 \pm 1,9% соответственно). Ведущие симптомы локального поражения органов дыхания — продуктивный кашель (39,4 \pm 3,6%), одышка при незначительной физической нагрузке (24,4 \pm 0,4%) и боль в грудной клетке (12,2 \pm 0,3%).

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания представлена на puc. 1. В анализируемой группе наиболее часто регистрировалась инфильтративная форма туберкулеза (в $59,4\pm3,7\%$ случаев), «малые» формы туберкулеза (оча-

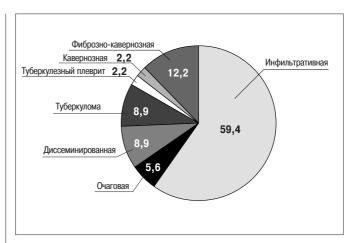


Рисунок 1. Распределение больных по клиническим формам туберкулеза органов дыхания

говая, туберкулезный плеврит, туберкулома) — в $16.7 \pm 4.9\%$ случаев, распространенные формы туберкулеза (диссеминированная, фиброзно-кавернозная) — в $23.3 \pm 5.5\%$ случаев.

Наиболее часто локализацию туберкулезного процесса выявляли в верхних долях легких, чаще правого легкого (62,2 \pm 3,6%) с наличием очагов бронхогенного засева в среднюю долю правого легкого (13,3 \pm 2,5%) и нижние доли легких (12,8 \pm 2,6%), что свидетельствует о распространенности процесса.

Данные о частоте бактериовыделения и наличии деструктивных изменений в легочной ткани представлены в maбл. 1.

Из данных *табл. 1* видно, что наличие распада легочной ткани было выявлено у большинства пациенток ($86,1\pm2,5\%$), бактериовыделение отмечалось более чем у 2/3 пациенток ($63,3\pm3,8\%$). Несоответствие взаимоотношения наличия деструктивных изменений и бактериовыделения обусловлено, вероятно, нарушениями при сборе мокроты, ее хранении и транспортировке, а также качеством лабораторной диагностики. Сохранение лекарственной чувствительности наблюдалось только в $12,2\pm2,4\%$ случаев, в $87,8\pm1,7\%$

Таблица 1 Частота выявления бактериовыделения и деструктивных изменений в легочной ткани (% в группе, $M\pm m$)

Признак	n = 179
Бактериовыделение	63,3 ± 3,8*
В том числе с лекарственной устойчивостью	87,8 ± 1,7*
Наличие деструкции	86,1 ± 2,5*

Примечание: * — различия статистически значимы (p < 0.005).

случаев у выделенных микроорганизмов была выявлена лекарственная устойчивость. Наиболее часто лекарственная устойчивость определялась к изониазиду (44,4 \pm 3,7%), рифампицину (40,0 \pm 3,6%), стрептомицину (35,6 \pm 3,6%), этамбутолу (28,3 \pm 3,5%), канамицину (16,7 \pm 2,8%), реже — к протионамиду (10,6 \pm 2,3%), каприомицину (9,4 \pm 2,2%), офлоксацину (8,9 \pm 2,1%), амикацину (2,8 \pm 1,2%), парааминосалициловой кислоте (PAS) (1,1 \pm 0,7%), циклосерину (0,6 \pm 0,5%).

Таким образом, туберкулез органов дыхания у женщин фертильного возраста характеризовался большой эпидемиологической опасностью, значительной распространенностью и протяженностью специфического поражения легочной ткани с наличием деструктивных изменений и бактериовыделения с лекарственной устойчивостью, в основном, к препаратам основного ряда.

Основные показатели эффективности стационарного этапа лечения женщин представлены на $puc.\ 2.$

Из этих данных следует, что эффективность лечения пациенток была неудовлетворительной. Однако, следует отметить, что часть пациенток с сохранившимися деструктивными изменениями на фоне проводимой консервативной химиотерапии были переведены для проведения дальнейшего лечения в головное противотуберкулезное учреждение области (18,8 \pm 2,5%), в том числе для проведения хирургических методов лечения (10,0 \pm 2,2%), по окончании лечения у них был достигнут эффективный курс лечения (закрытие полостей распада и прекращение бактериовыделения).

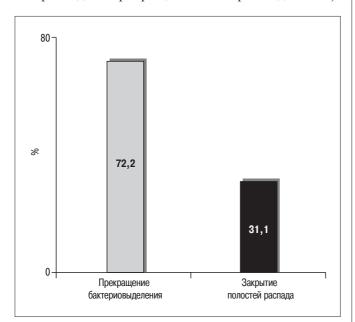


Рисунок 2. Показатели эффективности стационарного этапа лечения

Оставшаяся часть женщин с сохранившимися полостями распада отказались от предложенного оперативного лечения. Причинами сохранения бактериовыделения стали досрочная выписка из стационара в связи с отказом от продолжения стационарного лечения и нарушением лечебно-охранительного режима (30,6 \pm 3,4%), большая распространенность и протяженность туберкулезного процесса, наличие лекарственной устойчивости. При сохранении бактериовыделения и деструктивных изменений в легочной ткани в процессе лечения в условиях стационара у 96,7 ± 3,4% женщин были сняты симптомы туберкулезной интоксикации и ликвидированы жалобы со стороны бронхолегочной системы. При эффективном лечении прекращение бактериовыделения и закрытие деструкции было достигнуто через 4 месяца стационарной терапии, что соответствовало средним срокам лечения в стационаре.

Исходами стационарного лечения в большинстве случаев являлись большие остаточные изменения в легочной ткани: выраженные плевральные наслоения (62,7 \pm 3,5%), фокусы инфильтрации (51,6 \pm 3,7%), цирротические и фиброзные изменения (46,7 \pm 3,6%) и туберкуломы (33,3 \pm 3,4%). Малые остаточные изменения (ограниченный фиброз, единичные очаги) как исход лечения наблюдались значительно реже (11,7 \pm 1,6%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных медицинских карт стационарного больного 179 пациенток фертильного возраста, закончивших стационарный этап лечения в 2012—2013 гг. в Дзержинском противотуберкулезном диспансере Нижегородской области, показал следующее.

- 1. В современных условиях у женщин фертильного возраста выявляются распространенные формы туберкулеза органов дыхания с большой протяженностью поражения, наличием бактериовыделения с лекарственной устойчивостью, в основном, к противотуберкулезным препаратам основного ряда и деструктивных изменений, что свидетельствует о несвоевременности выявления заболевания при обращении с жалобами в лечебно-профилактические учреждения и необходимости широко использовать весь комплекс современных методов выявления туберкулеза органов дыхания на ранних стадиях заболевания.
- 2. Неудовлетворительная эффективность стационарного лечения обусловлена, в основном, отказами женщин от длительного лечения в ус-

- ловиях стационара и предложенного оперативного лечения, а также досрочной выпиской за нарушение режима, что требует создания доверительных отношений врача-фтизиатра с пациенткой, формирования осознанного отношения к медикаментозной терапии и соблюдению режима.
- 3. Исходами стационарного лечения у женщин в большинстве случаев являются большие остаточные изменения.

Таким образом, профилактические и лечебнодиагностические мероприятия должны быть направлены на своевременное выявление и излечение женщин от туберкулеза. Выявление «малых» форм туберкулезного процесса и последовательно проведенное комплексное лечение будут способствовать сохранению и укреплению здоровья женщин и их будущего потомства, что удовлетворит естественное стремление женщин испытать счастье материнства.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Корецкая Н.М. Возрастно-половые особенности впервые выявленного туберкулеза легких в Красноярском крае. Туберкулез и болезни легких. 2007; 7: 7–11.
- 2. Петренко А.Б., Кононенко В.Г. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания у женщин. Туберкулез и болезни легких. 2008; 9: 19–22.
- 3. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2012; 246 с.

REFERENCES

- Koreckaja N.M. Vozrastno-polovyje osobennosti vpervyje vyjavlennogo tuberkulyoza lyogkih v Krasnojarskom kraje. Tuberkulyoz I bolezni lyogkih. 2007; 7: 7–11.
- 2. Petrenko A.B., Kononenko V.G. Vpervyje vyjavlennyj tuberkulyoz organov dyhanija u zhenshchin. Tuberkulyoz I boleznilyogkih. 2008; 9: 19–22.
- 3. Tuberkulyoz v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor statisticheskih pokazatelej, ispol'zujemyh v Rossijskoj Federacii i v mire. M., 2012; 246 p.

Статья поступила 18.09.2014. Принята к печати 25.12.2014.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.В. Скибицкий¹, Е.В. Городецкая², А.В. Фендрикова¹, Е.А. Кудряшов¹

- ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар,
 Россия
- ² МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Цель исследования. Изучить влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ингибитор ИАПФ (ИАПФ) или одно-/двукратный прием блокатора рецепторов к ангиотензину ІІ (БРА) в сочетании с бета-адрено-блокатором (β-АБ) и диуретиком, на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у мужчин и женщин с артериальной гипертонией (АГ) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Материал и методы: в исследование включены 98 мужчин и 100 женщин с АГ и ИБС, рандомизированные в 6 групп с учетом гендерных различий и варианта получаемой терапии: 1 и 4 группы (женщины и мужчины) — зофеноприл 30 мг/сут утром; 2 и 5 группы (женщины и мужчины) — валсартан 160 мг; 3 и 6 группы (женщины и мужчины) — валсартан 80 мг 2 раза в сутки. Все пациенты дополнительно получали В-АБ метопролола сукцинат и диуретик гидрохлортиазид. Продолжительность наблюдения составила 24 недели. Исходно и через 24 недели проводили эхокардиографическое исследование. Результаты. Использование валсартана 1 или 2 раза в сутки в сравнении с терапией ИАПФ у женщин сопровождалось достоверно более выраженным регрессом показателей, характеризующих гипертрофию и диастолическую функцию миокарда ЛЖ. У мужчин применение зофеноприла или валсартана 2 раза в сутки оказывает более выраженное уменьшение признаков ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ, чем при однократном в течение суток назначении сартана. Заключение. Использование у женщин комбинированной терапии, включающей валсартан (1 или 2 раза в сутки), а у мужчин — зофеноприл или валсартан 2 раза в сутки обеспечивает статистически более значимое улучшение основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, уменьшение количества больных с патологическими типами ремоделирования и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, ремоделирование миокарда, гендерные особенности антигипертензивной фармакотерапии, хронофармакотерапия.

Gender features of influence combination antihypertensive therapy on structural — functional state of left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

V.V. Skibitskiy¹, E.V. Gorodetskaya², A.V. Fendrikova¹, E.A. Kudryashov¹

Medical University «Kuban State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Krasnodar City Clinical Emergency Hospital

Objective. To study the effect of different options combined antihypertensive therapy including ACE inhibitors inhibitor (ACEI) or single / double administration of angiotensin receptor blockers II (ARBs) in combination with beta-blockers (β-AB) and a diuretic, on the main indicators of structural and functional state myocardium of the left ventricle (LV) in men and women with arterial hypertension (AH) and stable coronary heart disease (CHD). Material and Methods. The study included 98 men and 100 women with hypertension and coronary artery disease randomized to 6 groups based on gender differences and options received therapy: 1 and 4 groups (women and men) – zofenopril 30 mg / day. in the morning; 2 and 5 groups (women and men) – valsartan 160 mg; 3 and 6 groups (women and men) – valsartan 80 mg 2 times a day. All patients received supplemental β-AB metoprolol succinate and the diuretic hydrochlorothiazide. Follow-up was 24 weeks. At baseline and after 24 weeks was performed echocardiography. The Results. The use of valsartan 1 or 2 times a day, compared with an ACE inhibitor therapy in women was accompanied by a significantly greater regression indicators characterizing hypertrophy and diastolic function of the left ventricular myocardium. In men, the application of zofenopril or valsartan 2 times a day has a more pronounced reduction in symptoms of myocardial remodeling and diastolic dysfunction LV than in single day for the appointment, the appointment of angiotensin receptor blockers. Conclusion: The use of combination therapy in women, including valsartan (1 or 2 times a day), and men - zofenopril valsartan or 2 times a day provides a statistically significant improvement in the main indicators of structural and functional state of the left ventricular myocardium, reducing the number of patients with pathological types remodeling and diastolic dysfunction, left ventricular myocardium.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive pharmacotherapy gender characteristics, coronary heart disease, myocardial remodeling.

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. **Адрес:** 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4.

Сочетание артериальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) – достаточно часто встречающаяся ситуация в реальной клинической практике, которая сопровождается существенным увеличением риска развития кардиоваскулярных осложнений. Одним из основных факторов, способствующих ухудшению прогноза у данной категории пациентов, является развитие и прогрессирование структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ), включающих его гипертрофию и нарушение диастолической функции [1, 2].

Хорошо известно, что процесс ремоделирования сердца в значительной мере ассоциирован с избыточной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В этой связи важное место в терапии АГ, сочетанной с ИБС, занимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [2-5]. Вместе с тем в последние десятилетия активно изучаются гендерные особенности эффективности различных классов антигипертензивных препаратов, в том числе ИАПФ и БРА. Однако влияние различных блокаторов РААС на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с сочетанием АГ и ИБС исследовано недостаточно.

Кроме того, малоизучены хронофармакологические аспекты антигипертензивной терапии при коморбидной патологии, что является достаточно актуальным с учетом суточных колебаний активности основных компонентов РААС при сердечнососудистых заболеваниях [6, 7].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ИАПФ или одно-/двукратный прием БРА в сочетании с β-адреноблокатором и диуретиком, на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с АГ и стабильной ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 198 пациентов обоего пола — 100 женщин (средний возраст 57,2 \pm 3,7 лет) и 98 мужчин (средний возраст 59.6 ± 3.5 лет).

Критерии включения в исследование:

- АГ 2 степени;
- отсутствие достижения целевого уровня артериального давления (ЦУ АД) на фоне предшествующей (не менее 3 месяцев) антигипертензивной терапии;
- стенокардия напряжения І-ІІ функционального класса (ФК);
- наличие информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Из исследования исключались больные с нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда и/или инсультом в предшествующие 6 месяцев, сложными нарушениями ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК (NYHA), сахарным диабетом 1 и 2 типов, вторичной АГ, тяжелыми соматическими или психическими заболеваниями, определяющими неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

АГ 2 степени диагностировалась в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010) [2]. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования. Стабильная стенокардия I-II ФК диагностировалась согласно рекомендациям ВНОК (2008), включая результаты нагрузочного (тредмил) теста [4].

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах.

Для сравнительной оценки эффективности 3 вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от пола все пациенты с АГ и ИБС были рандомизированы методом «конвертов» в 6 групп лечения:

больные 1 группы (женщины, n = 37) и 4 группы (мужчины, n = 33) получали однократно в утренние часы комбинацию ИАПФ зофеноприла (Зокардис, Берлин-Хеми) 30 мг, β-адреноблокатора метопролола сукцината 50 мг (Беталок ЗОК, АстраЗенека) и диуретика гидрохлоротиазида 12,5 мг (Гипотиазид, Санофи-Синтелабо);

больные 2 группы (женщины, n = 31) и 5 группы (мужчины, n = 34) получали однократно в ут-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4.

Кудряшов Евгений Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Adpec: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4.

Городецкая Евгения Владимировна, МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи. Адрес: 350072, Россия, Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14.

ренние часы комбинацию БРА валсартана (Диован, Novartis) 160 мг, метопролола сукцината 50 мг (Беталок ЗОК, АстраЗенека) и гидрохлоротиазида 12,5 мг (Гипотиазид, Санофи-Синтелабо);

больным 3 группы (женщины, n = 32) и 6 группы (мужчины, n = 31) была назначена комбинированная терапия, включавшая валсартан в дозе 80 мг 2 раза в день (утром и вечером), метопролола сукцинат 50 мг (Беталок 3ОК, АстраЗенека) утром и гидрохлоротиазид 12,5 мг (Гипотиазид, Санофи-Синтелабо) утром.

Эффективность стартовой терапии определялась через 8 недель после включения в исследование. Для пациентов 2 и 4 групп предполагалась еще одна ступень в случае недостижения целевого АД — перевод на двукратный прием валсартана с последующей оценкой достигнутого уровня АД через 4 недели наблюдения. Кроме того, в течение наблюдения проводилась титрация дозы β-адреноблокатора для достижения целевых значений числа сердечных сокращений (ЧСС) 55—60 уд/минуту. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В случае недостижения ЦУ АД на фоне лечения, соответствующего дизайну, больным дополнительно назначали амлодипин в дозе 5 мг и исключали их

Не достигли ЦУ АД $n_{\rm w} = 11, n_{\rm M} = 3$ Группа 1(ж), 4 (м) Зофеноприл 30 мг 1 p/cyr + β -A β + Γ XT Достигли ЦУ АД $n_{\rm x} = 26, n_{\rm M} = 30$ $n_{\rm w} = 37, n_{\rm M} = 33$ Женщины с АГ и ИБС (n=100) Мужчины с АГ и ИБС (n=98) Рандомизация Достигли ЦУ АД Группа 2 (ж), 5 (м) $n_{\rm x} = 27, n_{\rm M} = 21$ Валсартан 160 мг Достигли ЦУ АД 1 p/cyτ + β -A β +ΓXT $n_{\rm w} = 3$, $n_{\rm M} = 9$ Не достигли ЦУ АД. $n_{\rm x} = 31$, $n_{\rm M} = 34$ перевод в группу 3 $n_{\rm w} = 4$, $n_{\rm M} = 13$ Не достигли ЦУ АД $n_{\rm x} = 1$, $n_{\rm M} = 4$ Группа 3 (ж), 6 (м) Достигли ЦУ АД Валсартан 80 мг $n_{\rm w} = 30, n_{\rm M} = 27$ 2 p/cyт+ β -AБ+ГХТ $n_{\rm w} = 32$, $n_{\rm M} = 31$ Не достигли ЦУ АД $n_{\rm x} = 2$, $n_{\rm m} = 4$ Недели 12

Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание. β -AБ — β -адреноблокатор, ГХТ — гидрохлортиазид, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления, $n_{\rm ж}$ — количество женщин, $n_{\rm M}$ — количество мужчин.

из последующего анализа. В связи с этим влияние комбинированной антигипертензивной терапии на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ оценивалось через 24 недели только у больных, достигших ЦУ АД: у 86 женщин и 87 мужчин.

Дополнительно все пациенты получали антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота 125 мг/сут) и липидснижающую (розувастатин 10—20 мг/сут, Крестор, АстраЗенека) терапию, а также им была рекомендована гипохолестериновая диета.

Всем включенным в исследование пациентам исходно, через 8 и 24 недели терапии проводили общеклиническое обследование, биохимический анализ крови (определение уровней креатинина, электролитов, аспарагиновой аминотрансферазы, аланиновой аминотрансферазы, креатинфосфокиназы, глюкозы, липидного спектра).

Структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ оценивали эхокардиографически (ЭхоКГ) с помощью аппарата Siemens Sonolain G 50. Определяли показатели конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 110 г/м² у женщин и > 125 г/м² у мужчин [2].

На основании результатов ЭхоКГ исследования выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) [8].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме допплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения (пик Е, см/с), пиковую скорость предсердного наполнения ЛЖ (пик A, см/с), их отношения (Е/А), время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс), время замедления раннего диастолического кровотока (DT, мс). На основании этих показателей выделяли три основных варианта диастолической дисфункции: «гипертрофический», «псевдонормальный» и «рестриктивный» [9].

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США). При анализе при-

менялись методы параметрической статистики, данные представлены в виде $M\pm m$. Множественные сопоставления между качественными признаками проводились по критерию χ^2 с уровнем значимости p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно группы обследованных мужчин и женщин достоверно не различались между собой по основным антропометрическим, клиническим и анамнестическим показателям (табл. 1). Через 12 недель комбинированной терапии достигли целевого уровня (ЦУ) АД и продолжили участие в исследовании в 1 группе -26 (70,3%); во 2 группе -27 (87,1%), в 3 группе – 33 (91,7%) женщины; в 4 группе -30 (90,9%), в 5 группе -21 (61,8%), в 6 группе - 36 (81,8%) мужчин соответственно. Следует отметить, что у женщин двукратный прием валсартана был достоверно (p < 0.05) более эффективен, чем применение зофеноприла в отношении достижения целевых значений АД. В группах мужчин на фоне терапии, основанной на зофеноприле, статистически значимо чаще (p < 0.05), чем использование валсартана 1 раз в сутки, регистирировался ЦУ АД, тогда как эффективность лечения валсартаном 2 раза в сутки и зофеноприлом была сопоставимой.

Через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии во всех группах больных наблюдалась позитивная динамика основных эхокардиографических параметров, выраженность которой, однако, была неодинакова при использовании разных комбинаций препаратов (*табл. 2* и *3*).

У женщин, получавших валсартан 1 или 2 раза в сутки (группы 2 и 3), в отличие от пациенток 1 груп-

пы, принимавших зофеноприл, достоверно снизились показатели ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ (см. *таблицу 2*). Кроме того, у женщин на фоне применения обоих режимов дозирования валсартана отмечалось статистически значимое увеличение соотношения Е/А и уменьшение DT, IVRT, что может свидетельствовать об улучшении процессов не только пассивного, но и активного наполнения ЛЖ. Терапия зофеноприлом способствовала позитивным, но менее значимым изменениям основных показателей, свидетельствующим о ремоделировании миокарда ЛЖ (КДР, КСР, ФВ, толщина стенок ЛЖ, ММ и ИММЛЖ), тогда как DT достоверно уменьшилось в среднем на 9,2% (см. *табл. 2*).

В группах мужчин достоверная динамика показателей ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ была установлена при использовании зофеноприла (группа 4) и двукратном приеме валсартана (группа 6) (см. табл. 3). Кроме того, в этих же группах отмечались статистически значимые позитивные изменения основных показателей диастолической функции. Иными оказались результаты лечения в 5 группе мужчин, получавших валсартан 1 раз в сутки. Так, однократный прием БРА сопровождался лишь достоверным уменьшением ММЛЖ, что, вероятно, не может быть оценено однозначно, поскольку данный показатель является достаточно относительной величиной и имеет значение только после соотнесения с площадью поверхности тела. В то же время в 5 группе имело место значимое увеличение соотношения E/A и уменьшение DT (см. табл. 3), свидетельствующее об улучшении диастолических свойств миокарда ЛЖ.

Таким образом, у женщин наиболее выраженная динамика эхокардиографических параметров

Таблица 1 Клиническая характеристика больных до начала комбинированной антигипертензивной терапии ($M\pm m$)

	Же	енщины, <i>n</i> = 1	00	Мужчины, <i>n</i> = 98				
Показатель	Группа 1 Зофеноприл 30 мг 1 р/сут, n = 37	Группа 2 Валсартан 160 мг 1 р/сут, n = 31	Группа 3 Валсартан 80 мг 2 р/сут, n = 32	Группа 4 Зофеноприл 30 мг 1 р/сут, n = 33	Группа 5 Валсартан 160 мг 1 р/сут, n = 34	Группа 6 Валсартан 80 мг 2 р/сут, n = 31		
Возраст, годы	56.8 ± 3.9	57,1 ± 3,1	$58,9 \pm 3,4$	$60,3 \pm 3,6$	$58,6 \pm 3,4$	59,6 ± 3,5		
ИМТ, кг/м ²	27,1 ± 1,3	26,9 ± 1,2	27,2 ± 1,2	28,3 ± 1,3	27,5 ± 1,3	28,4 ± 1,2		
ЧСС, уд/мин.	78,1 ± 3,6	77,8 ± 3,5	$78,8 \pm 3,7$	80,2 ± 3,8	77,9 ± 3,6	79,3 ± 3,5		
САД, мм рт.ст.	166,2 ± 5,2	166,7 ± 5,0	$167,3 \pm 5,3$	170,2 ± 7,4	166,4 ± 6,6	168,7 ± 7,0		
ДАД, мм рт.ст.	99,8 ± 3,4	100,8 ± 3,5	$100,5 \pm 3,4$	102,2 ± 4,8	100,5 ± 4,1	101,4 ± 3,9		
Длительность АГ, годы	7,1 ± 2,4	6,5 ± 2,9	$6,9 \pm 3,0$	$7,8 \pm 3,5$	8,1 ± 3,9	$7,5 \pm 3,7$		
Длительность ИБС, годы	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,7	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,9	2,4 ± 0,8		

Примечание. Достоверных различий между группами не было (p > 0.05). ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2 Динамика основных эхокардиографических параметров у женщин, достигших целевого уровня АД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей разные блокаторы PAAC ($M\pm m$)

	Групг Зофеноприл <i>n</i> =	30 мг 1 р/сут.			Группа 2 Валсартан 160 мг 1 р/сут, $n=27$		Валсартан 160 мг 1 р/су				Валсартан 8	иппа 3 30 мг 2 р/сут, = 33		
Показатель	до лечения	через 24 недели лечения	Δ%	р	До лечения	через 24 недели лечения	Δ%	р	до лечения	через 24 недели лечения	$\Delta\%$	р		
КДР, мм	51,8 ± 1,5	$50,5 \pm 0,9$	-2,5	нд	52,5 ± 1,7	51,2 ± 1,6	-2,5	нд	53,2 ± 1,6	51,4 ± 1,6	-3,4	нд		
КСР, мм	$31,2 \pm 0,9$	$30,4 \pm 0,5$	-2,6	нд	32,6 ± 1,1	$30,8 \pm 0,9$	-5,5	нд	31,8 ± 1,0	$30,2 \pm 0,9$	-5,0	нд		
ФВ, %	59,8 ± 1,2	$60,3 \pm 0,7$	0,8	нд	$60,8 \pm 1,3$	61,3 ± 1,4	0,8	нд	61,7 ± 1,4	62,2 ± 1,4	0,8	нд		
ТМЖП, мм	$12,4 \pm 0,3$	$12,0 \pm 0,1$	-3,2	нд	$12,7 \pm 0,2$	11,5 ± 0,1	-9,4	0,0001	$12,9 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,1$	-14,7	0,0001		
ТЗСЛЖ, мм	$11,6 \pm 0,3$	11,1 ± 0,2	-4,3	нд	11,5 ± 0,1	10,4 ± 0,1	-9,6	0,0001	11,7 ± 0,1	$10,3 \pm 0,1$	-12,0	0,0001		
ММЛЖ, г	286,4 ± 7,6	267,2 ± 7,2	-6,7	нд	296,2 ± 5,7	260,1 ± 5,1	-12,2	0,0001	299,7 ± 5,2	258,3 ± 4,6	-13,8	0,0001		
ИММЛЖ, г/м²	161,1 ± 5,5	148,8 ± 4,4	-7,6	нд	164,5 ± 3,9	145,5 ± 3,4	-11,6	0,0001	$166,5 \pm 3,7$	143,5 ± 3,1	-13,8	0,0001		
E/A	0.82 ± 0.03	0,92 ± 0,05	12,2	нд	0,81 ± 0,01	$0,98 \pm 0,02$	21,0	0,0001	0,78 ± 0,01	$0,99 \pm 0,02$	26,9	0,0001		
DT, мс	229,2 ± 5,1	208,2 ± 4,3	-9,2	0,005	227,6 ± 5,8	204,2 ± 5,7	-10,3	0,006	225,5 ± 6,6	202,5 ± 5,1	-10,2	0,008		
IVRT, MC	131,4 ± 4,2	121,4 ± 3,4	-7,6	нд	$126,2 \pm 2,8$	115,2 ± 2,4	-8,7	0,004	129,5 ± 2,9	114,5 ± 2,3	-11,6	0,0001		

Примечание. Здесь и далее: $\Delta\%$ — процент изменения показателей через 24 недели лечения по сравнению с исходным; p — достоверность различий показателей до и через 24 недели лечения.

Таблица 3 Динамика основных эхокардиографических параметров у мужчин, достигших целевого уровня АД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей разные блокаторы PAAC ($M\pm m$)

	Групг Зофеноприл : n =	30 мг 1 р/сут,			Группа 5 Валсартан 160 мг 1 р/сут, n = 21			Группа 6 Валсартан 80 мг 2 р/сут, n = 36				
Показатель	до лечения	через 24 недели лечения	Δ %	р	до лечения	через 24 недели лечения	$\Delta\%$	р	до лечения	через 24 недели лечения	$\Delta\%$	р
КДР, мм	51,5 ± 1,7	50,2 ± 1,5	-2,5	нд	50,5 ± 1,6	49,2 ± 1,3	-2,6	нд	51,2 ± 1,8	49,9 ± 1,5	-2,5	нд
КСР, мм	32,2 ± 1,2	$31,4 \pm 0,9$	-2,5	нд	31,6 ± 1,1	30,8 ± 1,0	-2,5	нд	32,0 ± 1,0	$31,2 \pm 0,8$	-2,5	нд
ФВ, %	59,7 ± 1,2	60,5 ± 1,8	1,3	нд	58,8 ± 1,7	59,1 ± 1,5	0,5	нд	60,7 ± 1,6	61,2 ± 1,5	0,8	нд
ТМЖП, мм	12,7 ± 0,2	11,2 ± 0,1	-11,8	0,0001	$12,3 \pm 0,2$	12,1 ± 0,1	-1,6	нд	12,5 ± 0,2	11,1 ± 0,1	-11,2	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	11,7 ± 0,1	$10,5 \pm 0,1$	-10,3	0,0001	11,4 ± 0,2	$11,0 \pm 0,1$	-3,5	нд	11,5 ± 0,1	$10,7 \pm 0,1$	-7,0	0,0001
ММЛЖ, г	289,4 ± 7,5	259,4 ± 6,1	-10,4	0,003	288,9 ± 6,7	264,9 ± 6,4	-8,3	0,013	289,7 ± 6,6	257,7 ± 5,5	-11,0	0,0001
ИММЛЖ, г/м²	164,7 ± 5,2	144,1 ± 4,8	-12,5	0,005	162,2 ± 5,2	148,6 ± 5,1	-8,4	нд	163,9 ± 4,9	145,4 ± 4,2	-11,3	0,005
E/A	$0,80 \pm 0,02$	1,0 ± 0,03	23,8	0,0001	0,81 ± 0,02	$0,95 \pm 0,02$	17,3	0,001	0,78 ± 0,01	0,97 ± 0,02	24,4	0,0001
DT, мс	226,2 ± 6,3	206,2 ± 5,9	-8,8	0,024	224,6 ± 5,7	207,6 ± 4,5	-7,6	0,024	223,5 ± 5,1	204,5 ± 4,7	-8,5	0,008
IVRT, MC	121,4 ± 4,7	108,4 ± 3,9	-10,7	0,038	123,2 ± 3,5	115,2 ± 3,1	-6,5	нд	123,7 ± 3,3	110,7 ± 2,9	-10,5	0,004

наблюдалась при использовании валсартана независимо от кратности приема, у мужчин — на фоне применения зофеноприла и двукратном назначении в течение суток валсартана.

Регресс ремоделирования миокарда ЛЖ сопровождался и изменением частоты регистрации различных вариантов гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ.

Так, на момент включения пациентов в исследование самым распространенным типом ремоделирования независимо от пола и предполагаемого режима терапии была концентрическая гипертрофия ЛЖ, которая диагностировалась приблизительно у половины больных в каждой из групп. Через 24 недели наблюдения статистически значимое увеличение числа пациентов с нормальной геомет-

рией ЛЖ отмечалось при использовании у женщин одно- и двукратного режима дозирования валсартана, у мужчин — зофеноприла и валсартана 2 раза в сутки (maбл. 4).

Анализ типов диастолической дисфункции ЛЖ, диагностированных у пациентов при включении в исследование, показал, что исходно во всех группах преобладал «гипертрофический» вариант ее нарушения, а наиболее тяжелый «рестриктивный» тип вообще не определялся (табл. 5). Через 24 недели лечения во всех группах женщин независимо от варианта и режима фармакотерапии достоверно увеличилось количество пациенток с нормальной диастолической функцией ЛЖ. Следует отметить, что число больных с гипертрофическим типом диастолической дисфункции статистически значимо уменьшилось только при использовании валсартана 2 раза в сутки (см. табл. 5).

Напротив, среди мужчин к моменту окончания наблюдения только использование зофеноприла сопровождалось достоверным увеличением числа больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ и уменьшением — с гипертрофическим вариантом диастолической дисфункции ЛЖ (см. табл. 5).

Таким образом, динамика показателей ремоделирования миокарда и диастолической функции ЛЖ различалась в зависимости от пола, используемого варианта и режима антигипертензивной тера-

пии. У женщин наиболее эффективным оказалось применение обоих режимов дозирования валсартана (1 или 2 раза в сутки), а у мужчин — зофеноприла или валсартана 2 раза в сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время вопрос о том, имеются ли гендерные преимущества влияния той или иной группы антигипертензивных средств на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, продолжает дискутироваться.

Ранее нами уже была продемонстрирована различная антигипертензивная эффективность ИАПФ и одно- или двукратного приема сартана у мужчин и женщин с АГ и ИБС [10]. В этой связи представлялось интересным ответить на вопрос: будет ли данная терапия сопровождаться аналогичными позитивными изменениями эхокардиографических показателей у данной категории больных?

В настоящем исследовании была предпринята попытка оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ИАПФ зофеноприл или БРА валсартан в сочетании с β -адреноблокатором и диуретиком, на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у мужчин и женщин с АГ, сочетанной со стабильной ИБС.

Результаты сравнительного исследования показали, что применение в составе комбинированной фармакотерапии у мужчин зофеноприла или

Таблица 4 Количество женщин и мужчин с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ исходно и через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей разные блокаторы PAAC

Типы	Женщины (<i>n</i> = 86)						Мужчины (<i>n</i> = 87)							
ремодели- рования	Зоф 30 м	ппа 1 еноприл г 1 р/сут, = 26	группа 2 Валсартан 160 мг 1 р/сут, n = 27		Валсартан 160 мг 1 р/сут		Валсартан Валсартан 160 мг 1 р/сут, 80 мг 2 р/сут,		группа 4 Зофеноприл 30 мг 1 р/сут, n = 30		группа 5 Валсартан 160 мг 1 р/сут, n = 21		группа 6 Валсартан 80 мг 2 р/сут, n = 36	
	до лечения (<i>n</i> , %)	через 24 недели лечения (<i>n</i> , %)	до лечения (n, %)	через 24 недели лечения (<i>n</i> , %)	до лечения (n, %)	через 24 недели лечения (<i>n</i> , %)	до лечения (n, %)	через 24 недели лечения (<i>n</i> , %)	до лечения (n, %)	через 24 недели лечения (<i>n</i> , %)	до лечения (<i>n</i> , %)	через 24 недели лечения (<i>n</i> , %)		
НГЛЖ	5	11	4	12 *	4	17*	4	13*	3	8	4	15*		
	19,2	42,3	14,8	44,4	12,1	51,5	13,3	43,3	14,3	38,1	11,1	41,7		
КРЛЖ	4	2	6	4	7	4	6	4	5	4	7	3		
	15,4	7,7	22,2	14,9	21,2	12,1	20,0	13,3	23,8	19,1	19,4	8,3		
КГЛЖ	13	10	14	8	18	9	14	8	11	7	22	15		
	50,0	38,5	51,9	29,6	54,6	27,3	46,7	26,7	52,4	33,3	61,2	41,7		
ЭГЛЖ	4	3	3	3	4	3	6	5	2	2	3	3		
	15,4	11,5	11,1	11,1	12,1	9,1	20,0	16,7	9,5	9,5	8,3	8,3		

Примечание: * p < 0.05 — достоверность различий показателей внутри группы до и через 24 недели лечения; НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка; КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Таблица 5 Количество женщин и мужчин с различными типами диастолической дисфункции миокарда ЛЖ исходно и через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей разные блокаторы РААС

Типы ДДЛЖ	Женщины (<i>n</i> = 86)												
	группа 1 Зофеноприл 30 мг 1 р/сут, n = 26			Валсар	группа 2 Валсартан 1 р/сут, n = 27		Валсарт	ппа 3 ан 2 р/сут, n = 33					
	до лечения (n, %)	через 24 нед. лечения (n, %)	p	до лечения (n, %)	через 24 нед. лечения (n, %)	p	до лечения (n, %)	через 24 нед. лечения (n, %)	р				
Нормальная ДФЛЖ	3 11,5	11 42,3	0,029	8 29,6	17 63,0	0,029	6 18,2	17 51,6	0,010				
Гипертрофический	22 84,6	15 57,7	0,066	17 63,0	10 37,0	нд	24 72,7	13 39,4	0,013				
Псевдо- нормальный	1 3,9	0	_	2 7,4	0	_	3 9,1	0	_				
Типы ДДЛЖ	Мужчины (<i>n</i> = 87)												
	Зофеноприл	группа 4 Вофеноприл 30 мг 1 р/сут. n = 30			уппа 5 ган 1 р/сут. n = 21		Валсар	уппа 6 тан 2 р/сут. = 36					
	до лечения (n, %)	через 24 нед. лечения (n, %)	р	до лечения (n, %)	через 24 нед. лечения (n, %)	р	до лечения (n, %)	через 24 нед. лечения (n, %)	р				
Нормальный	5 16,7	17 56,7	0,003	5 23,8	10 47,6	нд	6 16,7	13 36,1	нд				
Гипертрофический	23 76,7	13 43,3	0,018	15 71,4	11 52,4	нд	26 72,2	22 61,1	нд				
Псевдо- нормальный	2 6,6	0	_	1 4,8%	0	_	4 11,1%	1 2,8	нд				

Примечание: p — достоверность различий показателей внутри группы до и через 24 недели лечения; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; ДФЛЖ — диастолическая функция левого желудочка.

валсартана 2 раза в сутки, а у женщин — любого из двух вариантов режима дозирования валсартана приводило к выраженным позитивным изменениям основных эхокардиографических параметров, свидетельствующих о регрессе гипертрофии и улучшении релаксационных характеристик ЛЖ. Кроме того, такое лечение сопровождалось достоверно более частой нормализацией геометрии миокарда ЛЖ. В группах женщин использование всех трех режимов терапии обеспечивало значимое увеличение числа пациенток с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ, тогда как у мужчин наиболее эффективным в отношении улучшения жесткостных характеристик миокарда оказалось назначение ИАПФ или БРА 2 раза в сутки.

Следует отметить, что преимущества ИАПФ у мужчин по сравнению с женщинами при различной кардиоваскулярной патологии ранее были продемонстрированы в известных многоцентровых исследованиях: SAVE (The Survival and Ventricular Enlargement), HOPE (Heart Outcomes

Prevention Evaluation), DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimate) [11–13].

Объяснить гендерные особенности эффективности блокаторов РААС не просто. Вероятно, отчасти они обусловлены различиями патогенетических механизмов формирования АГ у мужчин и женщин. Так, у женщин, по сравнению с мужчинами, имеют место меньшие синтез и активность АПФ [14].

Определенные преимущества БРА перед ИАПФ у женщин, установленные в настоящем исследовании, возможно, связаны с тем, что все включенные в наблюдение женщины находились в менопаузе (средний возраст женщин составил $57,2\pm3,7$ лет). У женщин до наступления менопаузы частота выявления АГ относительно невелика и повышение АД, как правило, ассоциировано с низким уровнем ренина [15, 16]. Однако после 50 лет активность РААС значительно возрастает из-за снижения в период менопаузы уровня эстрогенов, которые являются естественными антагонистами ангиотензина

II [17, 18]. Таким образом, после наступления менопаузы важная роль в возникновении АГ и поражении органов-мишеней принадлежит именно РА-АС. В этот период повышается конверсия ангиотензина I в ангиотензин II, повышается чувствительность рецепторов к ангиотензину II, зачастую развивается вторичный гиперальдостеронизм [16–18].

Кроме этого, имеются данные, что у женщин повышение активности РААС ассоциировано с образованием ангиотензина II преимущественно по АПФ-независимому пути, с участием химаз, катепсина G, тонина, фермента САGЕ и др. тканевых биоактивных веществ [19–21]. Важно и то, что в период менопаузы в условиях дефицита эстрогенов увеличивается экспрессия рецепторов 1 типа к ангиотензину II в тканях [14]. Вероятно, в таких условиях можно ожидать большей эффективности БРА, чем иАПФ.

С позиции хронофармакологического подхода к терапии в нашем исследовании двукратный прием валсартана оказался более эффективным, чем его однократное применение независимо от пола пациента [10], что можно объяснить высокой вариабельностью суточного АД у обследованных пациентов, а также возможной гиперактивацией РААС в ночные часы, что потребовало более равномерного подавления активности РААС в течение суток [22, 23]. Следует отметить, что блокада ангиотензиновых рецепторов 1 типа при использовании валсартана развивается уже через 2-4 часа, а период его полувыведения составляет 6-9 ч, поэтому двукратный прием препарата может, по-видимому, обеспечивать лучший антигипертензивный эффект, чем однократный [24-26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с АГ и ИБС наиболее значимые позитивные изменения показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, наблюдались при использовании комбинированной фармакотерапии, включающей одно- или двукратный прием валсартана, тогда как у мужчин эффективным в отношении регресса ремоделирования оказалось применение зофеноприла и валсартана 2 раза в сутки. Кроме того, нормализация геометрии миокарда ЛЖ отмечалась достоверно чаще у женщин при назначении валсартана, а у мужчин — зофеноприла или сартана дважды в сутки.

В группах женщин независимо от используемого варианта терапии наблюдалось значимое увеличение числа пациенток с нормализовавшейся ди-

астолической функцией ЛЖ, тогда как у мужчин наиболее эффективным в отношении улучшения жесткостных характеристик миокарда оказалось назначение ИАП Φ или БРА 2 раза в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Престариум у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. Кардиология. 2006; 6: 21–7.
- 2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
- 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.
- 4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6): 4.
- 5. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
- Gordon R.D., Wolfe L.K., Island D.P., Liddle G.W. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. J Clin Invest. 1996; 45: 1587–92.
- 7. Комаров Ф.И., Раппопорт А.П. Хронобиология и хрономедицина. Москва: Триада-X, 2000.
- 8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cadiol. 1992; 19: 1550–8.
- 9. Рыбаков М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М., 2008; 544.
- Скибицкий В.В., Городецкая Е.В., Фендрикова А.В., Кудряшов Е.А. Гендерные особенности эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (5): 14-21.
- 11. Klein W. Gender differences in clinical trials in coronary heart disease: response to drug therapy. Eur Heart J. 1996; 17(12): 1786–90.
- 12. Lonn E., Roccaforte R., Yi Q., et al. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. JACC. 2002; 40(4): 693–702.
- 13. Глезер М. Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертонии под контролем суточного монито-

- рирования артериального давления DESIRE (Diroton Efficience and Safety Investigation: Russian Estimated). Гендерные различия. Проблемы женского здоровья. 2007; 1 (2): 5–13.
- 14. Denton K.M., Hilliard L.M., Tare M. Sex-Related Differences in Hypertension: Seek and Ye Shall Find. Hypertension. 2013; 62: 674–7.
- 15. Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. Hu-man Report Update. 2006; 12: 483–97.
- 16. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. М.: 2010; 48 с.
- 17. Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract. 2004; 58 (Suppl. 139): 13–9.
- 18. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья. 2007; 3(2): 21–8.
- 19. Dzan V., Sasamura H., Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic path-ways and subtypes: Physiological and pharmacological implication. J Hypertension. 1993; 11: 13–8.
- 20. Urata H., Boehm K., Philip A. et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. J Clin Invest. 1993; 91: 1269-81.
- 21. Nishimura H., Hoffman S., Baltatu O. et al. Angiotensin I converting enzyme and chymase in cardiovascular tissues. Kidney Int. 1996; 49: 18–23.
- 22. Hermida R., Ayala D., Mojón A. et al. Chronotherapy with valsartan/ hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. Chronobiol Int. 2011; 28(7): 601–10.
- 23. Yoshida H., Shimizu M., Ikewaki K. et al. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens. 2010; 28(6): 1150-7.
- 24. Mazzolai L., Daven V., Centeno C. et al. Assessment of angiotensin II receptor blockade in humans using a standard-ized angiotensin II receptor-binding assay. Am J Hypertens. 1999; 12(12Pt1-2): 1201–8.
- 25. Asmar R. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. Int J Clin Pract. 2006; 60(3): 315–20.
- 26. Ando H., Ushijima K., Hosohata K. et al. Relationship between the receptor occupancy profile and pleiotropic effects of angiotensin II receptor blockers. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(2): 415–22.

REFERENCES

 Karpov Y.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Prestarium in patients with hypertension and coronary artery disease (or risk factors) – Safe achieve target blood pressure (PREMIERE): results of the clinical phase of the national program. Cardiology. 2006; 6: 21–7.

- Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Recommendations Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation). System Hypertensions. 2010; 3: 5–26.
- 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.
- 4. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008; 7(6), 4.
- The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
- Gordon R.D., Wolfe L.K., Island D.P., Liddle G.W. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. J Clin Invest. 1996; 45: 1587–92.
- 7. Komarov F.I., Rapoport A.P. Chronobiology and chronomedicine. Moscow. Triada-X, 2000.
- 8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cadiol. 1992; 19: 1550–558.
- 9. Rybakov M.K., Alekhine M.N., Mitkov V.V. A practical guide to ultrasound. Echocardiography. M., 2008; 544.
- 10. Skibitskiy V.V., Gorodetskaya E.V., Fendrikova A.V., Kudryashov E.A. Gender characteristics of the effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with hypertension and coronary heart disease. Cardiovascular therapy and prevention. 2014; 13 (5): 14–21.
- 11. Klein W. Gender differences in clinical trials in coronary heart disease: response to drug therapy. Eur Heart J. 1996; 17(12): 1786-90.
- 12. Lonn E., Roccaforte R., Yi Q., et al. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. JACC. 2002; 40(4): 693–702.
- 13. Glezer M.G. Results of the Russian research of efficiency and safety of Diroton (lisinopril) at an arterial hypertension under control of daily monitoring of arterial pressure DESIRE (Diroton Efficience and Safety Investigation: Russian Estimated). Gender distinctions. Problems of women health. 2007; 1 (2): 5–13.
- 14. Denton K.M., Hilliard L.M., Tare M. Sex-Related Differences in Hypertension: Seek and Ye Shall Find. Hypertension. 2013; 62: 674–7.
- 15. Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. Hu-man Report Update. 2006; 12: 483–97.
- 16. Recommendations about decrease in the general risk of development of diseas-es and complications at women. M.: 2010; 48.
- 17. Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract. 2004; 58 (Suppl. 139): 13–9.

- 18. Skibitsky V.V., Medvedeva Yu.N., Shukhardina E.L. et al. Risk factors and structure of cardiovascular pathology at women in a climax of various genesis. Problems of women health. 2007; 3(2): 21–8.
- 19. Dzan V., Sasamura H., Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic path-ways and subtypes: Physiological and pharmacological implication. J Hypertension. 1993; 11: 13–8.
- 20. Urata H., Boehm K., Philip A. et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. J Clin Invest. 1993; 91: 1269–81.
- 21. Nishimura H., Hoffman S., Baltatu O. et al. Angiotensin I converting enzyme and chymase in cardiovascular tissues. Kidney Int. 1996; 49: 18–23.
- 22. Hermida R., Ayala D., Mojón A. et al. Chronotherapy with valsartan/ hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with

- bedtime dosing. Chronobiol Int. 2011; 28(7): 601-10.
- 23. Yoshida H., Shimizu M., Ikewaki K. et al. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens. 2010; 28(6): 1150–7.
- 24. Mazzolai L., Daven V., Centeno C. et al. Assessment of angiotensin II receptor blockade in humans using a standard-ized angiotensin II receptor-binding assay. Am J Hypertens. 1999; 12(12Pt1-2): 1201–8.
- 25. Asmar R. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. Int J Clin Pract. 2006; 60(3): 315–20.
- 26. Ando H., Ushijima K., Hosohata K. et al. Relationship between the receptor occupancy profile and pleiotropic effects of angiotensin II receptor blockers. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(2): 415–22.

Статья поступила 01.12.2014. Принята к печати 16.02.2015.

МЕДИЦИНСКИЕ ПРИЧИНЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ В РЕГИОНЕ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИИ В 2014 ГОДУ

В.В. Ветров, Д.О. Иванов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Санкт-Петербург. Российская Федерация

Цель. Изучение зависимости показателя ПС от качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным в Н-ском регионе ЮФО. Материал и методы. Проведен анализ первичной документации (карты беременных, истории родов, истории развития новорожденных) 87 случаев ПС за 2014 год. Результаты. Непредотвратимой была гибель детей у 19 женщин (21,8%; 1-я группа), условно предотвратимой — у 28 (32,2%; 2-я группа), предотвратимой — у 40 (46,0%; 3-я группа). 75 детей (86,2%) погибли до родов, у двух женщин (2,3%) — в родах, у десяти (11,5%) — в первые 168 часов жизни. В 22-27 недель гестации погиб каждый третий ребенок (28 из 87, 32,2%): в 1-й группе 17 из 19 ($89,5\pm$ (6,9%), во 2-й группе — 11 из $(28)(39,3\pm9,2\%)$; р (30,001), в 3-й группе погибших на указанном сроке гестации не было. Остальные дети (у 59 из 87; 67,8%) погибали в сроки свыше 28 недель беременности, из них доношенные дети были у 22 (25,3%) женщин. Основными акушерскими причинами гибели детей были: хроническая фето-плацентарная недостаточность у 42 (48,2%), преэклампсия — у 20 (23,0%), истмико-цервикальная недостаточность — у 9 (10,3%), пороки развития, несовместимые с жизнью, -y 6 (6,9%) и прочие -y 10 (11,5%). Врачебными ошибками признаны некачественное наблюдение за беременными, плохая диагностика и лечение вышеуказанной патологии у беременных, ошибки в ведении детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Заключение. Необходимо усиление качества ведения беременных, рожениц, а также детей с тяжелой перинатальной патологией.

Ключевые слова: перинатальная смертность, беременность, акушерские осложнения, мертворождение, акушерские ошибки.

The medical reasons of perinatal mortality (PM) in n-region of southern federal district of Russia in 2014 year

V.V. Vetrov, D.O. Ivanov

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

Purpose. The study of dependence of figure of PM from the quality of medical care to pregnant women, parturient women and newborns in the N-region of the southern federal district. Materials and methods. Analysis of primary documents (maps of pregnant, histories of births, the histories of the development of the newborns) 87 cases of PM for 2014 year. Results. Not preventable was deaths of children in 19 women (21.8 %; 1 group), conditionally preventable – in 28 women (32,2 %; 2 group), preventable - in 40 (46,0%; 3 group). 75 children (86.2 %) died before the birth, in two cases (2,3%) in childbirth, in ten cases (11.5%) in the first 168 hours of life. At 22-27 weeks of gestation died every third child (28 out 87; 32.2%): in the 1 group 17 out 19 (89.5 + 6.9%), in the 2 group -11 out $28(39.3 \pm 9.2\%; p < 0.001)$, in the 3 group deads on the specified period of gestation was not. The other children (59 out 87; 67.8%) died in a period more than 28 weeks of pregnancy, of them full-term infants were in 22 (25,3%) women. Primary obstetric causes of death of children were: chronic feto-placental insufficiency in 42 (48,2%), preeclampsia -20 (23,0%), isthmic-cervical insufficiency -9 (10,3%), malformations incompatible with life -6 (6,9%) and other – in 10 (11,5%). Medical errors recognized bad care for pregnant, bad diagnosis and treatment of the above pathology in pregnant women, errors in the management of childs, undergoing severe perinatal pathology. Conclusion. We need to strengthen of quality of management of pregnant and parturient women and also child with severe perinatal pathology.

Key words: mortality, pregnancy, obstetric complications, stillbirth, obstetric errors.

Показатель ПС отражает состояние родовспомогательной и неонатальной служб, включает суммарное число погибших детей антенатально, с 22-й полной недели внутриутробной жизни плода (154 дня) до развития родовой деятельности, в интранатальном периоде, то есть в родах и постнатально, в так называемый ранний неонатальный период – в первые семь суток (168 часов) после рождения ребенка. В качестве статистического показателя ПС определяется за определенный срок простым делением суммарного числа мертворожденных и погибших в раннем неонатальном периоде детей на

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., профессор, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б. 1000 родившихся живыми и мертвыми. При этом выделяют непредотвратимые, условно предотвратимые и предотвратимые потери плодов и новорожденных [1].

В последние годы в Российской Федерации (РФ) в связи с активной модернизацией родовспомогательных учреждений, введением в строй современных перинатальных центров отмечено снижение показателя ПС [2]. Однако он остается существенно выше, чем в странах с более высокоразвитой экономикой и уровнем жизни, где данный показатель колеблется в пределах 2/1000—4/1000 [3]. Проведенный нами анализ показателя ПС в регионах других федеральных округов РФ в 2012—2013 гг. показал, что, несмотря на все прилагаемые меры по введению в строй суперсовременных учреждений, качество организации родовспомогательной и неонатальной служб остается порой не на должном уровне [4, 5].

Целью исследования было изучение зависимости показателя ПС от качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным в H-ском регионе ЮФО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ проведен по данным областного статуправления и путем проведения аудиторской проверки учреждения родовспоможения региона, а также — путем изучения первичной документации (карты беременных, истории родов, истории развития новорожденных) 87 случаев ПС за 2014 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно отчету, в 2013 г. в регионе произошло 15 019 родов, из них патологических родов было 35%.

Стационарная помощь беременным, роженицам и новорожденным оказывается в родовспомогательных стационарах трех уровней:

- на первом уровне, предназначенном для беременных с низкой степенью риска развития осложнений в родах и в послеродовом периоде, в 8 районных больницах развернуто 23% коек;
- на втором уровне для беременных с низкой и средней степенью риска развития осложнений в родах и в послеродовом периоде развернуто 51% в межрайонных центрах и в областном городе;
- на третьем уровне для беременных с высокой степенью риска развития осложнений в родах и в послеродовом периоде развернуто 26% коечного фонда в областном перинатальном центре (ПЦ).

В последние годы в регионе увеличено количество реанимационных коек и коек интенсивной терапии для новорожденных с 36 до 56 единиц, что составляет 4 реанимационные койки на 1000 родов и соответствует нормативам ВОЗ. Также увеличено число коек второго этапа выхаживания новорожденных и недоношенных — с 130 до 160 единиц.

Кадровый состав специалистов, работающих в родовспомогательных учреждениях, представлен в mаблиие 1.

Таблица 1 Медицинские кадры в службе охраны здоровья матери и ребенка Н-ского региона

Показатель	На 01.01. 2012 г.	На 01.01. 2013 г.
Абсолютное число акушеров-гинекологов (физ. л.)	344	304
На 10 000 женского населения	6,4	5,7
Абсолютное число неонатологов (физ. л)	65	62
На 10 000 новорожденных	45,8	40,5

Таким образом, в целом, в Н-ском регионе сеть медицинских учреждений, их оснащенность и кадровый состав позволяют обеспечить доступность качественной медицинской помощи женщинам и детям.

Однако, согласно статистическим отчетам, в последние три года в регионе отмечается постоянное ухудшение показателя ΠC (*табл. 2*).

Таблица 2
Показатель перинатальной смертности в H-ском регионе за 2011—2013 гг.

Показатель	2011	2012	2013
Перинатальная смертность	8,5	10,5	11,4
Мертворождаемость	6,4	7,7	8,2
Ранняя неонатальная смертность	2,1	2,8	3,2

В частности, в 2013 г. показатель ПС в регионе был выше, чем в среднем по РФ, в основном за счет высокой мертворождаемости ($puc.\ 1$).

Анализ первичной медицинской документации показал, что во всех случаях ПС имели место сочетанные неблагоприятные воздействия на систему матыплацента-плод. При этом к непредотвратимым потерям детей относили случаи с врожденными пороками развития (ВПР), несовместимыми с жизнью, с необ-

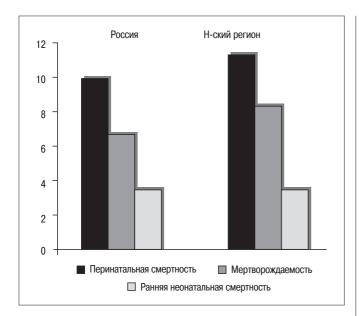


Рисунок 1. Показатели ПС, мертворождения и ранней неонатальной смертности в РФ и в H-ском регионе в $2013~\mathrm{r}$.

ратимыми поражением плода инфекцией, при резусиммуноконфликте. К условно предотвратимым причинам относили случаи гибели недоношенных детей вследствие соматических, акушерских осложнений при сочетании их с другими вредоносными факторами (инфекцией, курением, ВПР и пр.), которые возможно было профилактировать. К предотвратимым потерям детей были отнесены случаи у женщин с хронической плацентарной недостаточностью, развившейся на фоне анемии, преэклампсии, урогенитальных инфекций в сочетании с врачебными ошибками при ведении беременности, родов и раннего неонатального периода у новорожденных.

Выявлено, что среди 87 наблюдений непредотвратимой была гибель детей у 19 (21,8%) женщин, условно предотвратимой — у 28 (32,2%), предотвратимой — у 40 (46,0%). Эти женщины были соответственно включены в 1, 2 и 3 группы (mаблица 3).

Таблица 3 Виды потерь при перинатальной смертности (n=87)

Причины мертворождений	Число женщин, <i>п</i> (%)
Непредотвратимые (1 группа)	19 (21,8)
Условно предотвратимые (2 группа)	28 (32,2)
Предотвратимые (3 группа)	40 (46,0)

Анализ показал, что по возрасту, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу данные у женщин в указанных группах были практически одинаковыми, поэтому показатели в табли-

цах 4-6 были объединены. Среди женщин, потерявших детей, 93,0% были в активном детородном возрасте 20-40 лет (ma6л. 4).

Таблица 4 Распределение женщин по возрасту (n = 87)

Возраст	Число женщин, <i>п</i> (%)
16-19 лет	3 (3,5)
20-29 лет	44 (50,6)
30-39 лет	37 (42,4)
Старше 40 лет	3 (3,5)

Первобеременных было 10 из 87 (11,5%) женщин. У остальных 77 (88,5%) повторнобеременных (см. maбл. 5) роды в анамнезе были у 67 (87,0%; три и более родов — у 15 из 67; 22,4%) пациенток, медицинские аборты — у 40 (51,9%), самопроизвольные выкидыши — у 26 (33,8%), трубная беременность — у 5 (6,5%). Среди 67 рожавших женщин оперативные роды и перинатальная гибель плода в анамнезе были соответственно у 23 (34,3%) и у 13 (19,4%).

Таблица 5 Фертильность и потери детей в анамнезе у повторно беременных женщин (n=77)

Исходы беременностей	Число женщин, n (%)
Медицинские аборты (1-6)	40 (51,9)
Самопроизвольные выкидыши (1-4)	26 (33,8)
Трубная беременность	5 (6,5)
Роды, в том числе:	67 (87,0)
• три-шесть родов	15 (22,4)
• кесарево сечение	23 (34,3)
• перинатальная гибель плода	13 (19,4)

В анамнезе у 87 женщин с ПС соматические болезни (сердечно-сосудистые, почек, органов дыхания и пр.) отмечались у каждой второй (у 43; 49,4%), гинекологическая патология (чаще воспалительного характера) была — у каждой третьей (у 30; 34,5%), 6,9%% женщин были хроническими курильщицами (*табл. 6*). Одна женщина поступила на роды с мертвым плодом, будучи в состоянии алкогольного опьянения. Одна беременная была носителем вируса гепатита С.

Настоящая беременность наступила естественным путем у 85 из 87 женщин (97,7%), в результате ЭКО — у двух (2,3%). Всего в анализируемых наблюдениях у трех из 87 женщин были двойни, поэтому родились 90 детей, по одному ребенку из дво-

Таблица 6 Данные по анамнезу, вредным привычкам у беременных (n = 87)

Показатель	Число женщин, <i>п</i> (%)
Соматические болезни	43 (49,4)
Гинекологические болезни	30 (34,5)
Курение	6 (6,9)

ен выжили. Таким образом, было 87 случаев ПС: 75 детей (86,2%) погибли до родов, в двух случаях (2,3%) — в родах, в десяти случаях (11,5%) — в первые 168 ч жизни (*таблица 7*). Следует отметить, что у 70 из 75 (93,3%) женщин антенатальная гибель плодов наступила на амбулаторном этапе, а у пяти женщин — в стационаре, на фоне проводимого лечения.

Таблица 7 Структура перинатальной смертности (n=87)

Гибель детей	Число женщин, <i>п</i> (%)			
Антенатальная	75 (86,2)			
Интранатальная	2 (2,3)			
Постнатальная	10 (11,5)			

Сроки беременности на момент родов представлены в таблице 8. Видно, что в 22-27 недель гестации погиб каждый третий ребенок (28 из 87, 32,2%). Это были преимущественно антенатально погибшие (кроме шести) глубоконедоношенные и незрелые дети с массой тела от 300 до 1150 г, у женщин, направленных в стационар на прерывание беременности по медицинским показаниям (ВПР, несовместимые с жизнью и др.), по поводу преждевременного излития околоплодных вод при вероятной ИЦН (диагнозов ИЦН у беременных в анализируемых документах не было), при преэклампсии (ПЭ), при тяжелой инфекции. В 1-й группе таких детей было 17 из 19 (89,5 \pm 6,9%), во 2-й

группе — 11 из 28 (39,3 \pm 9,2%; p < 0,001), в 3-й группе — не было.

В большинстве же случаев (у 59 из 87; 67,8%) дети погибали в сроки свыше 28 недель беременности: в 28-31 неделю -9 (10,3%), в 32-37 недель -28 (32,9%), в 38-41 неделю, то есть доношенные дети, -22 (25,3%)

Средние сроки гестации в 1-й, 2-й и в 3-й группах составили соответственно 24,8 ± 0,8 недель, $29,1\pm0,5$ недель и $37,0\pm0,3$ (p<0,001) недель, то есть, увеличивались с возрастанием биологических возможностей для выживания детей. Эта же закономерность была обнаружена и при анализе массы тела детей при рождении: в 1-й, во 2-й и в 3й группах этот показатель составил в среднем соответственно 773,2 \pm 150,8 г, 1267,2 \pm 104,9 г, и $2619,6 \pm 77,1$ г (p < 0,01-0,001). Подчеркнем, что 46 из 87 (52,9%; табл. 9) погибших детей, преимущественно из 3-й группы (39 человек) имели массу тела при рождении свыше 1500 г. По нашему мнению, это лишний раз свидетельствует о низком качестве помощи беременным, роженицам и новорожденным детям, что согласуется с данными литературы [6].

В целом об этом же свидетельствует и высокая частота условно предотвратимых и предотвратимых потерь при ПС, соответственно — 32,2% и 46,0% (см. maбл. 3).

Ранняя постановка на учет беременных и активное наблюдение за женщинами являются одними из основных показателей работы женских консультаций [7]. В анализируемых наблюдениях каждая четвертая (22 из 87; 25,3%) беременная, имевшая потери ребенка, вообще не состояла на учете в женской консультации. Это подтверждает неудовлетворительную работу врачей амбулаторного звена по ранней постановке на учет беременных, как и анализ случаев с ВПР плода, которые отмечались у девяти из 87 (10,3%) женщин, в том числе несовместимые с жизнью — у шести из 87 (6,9%). У пяти

Таблица 8

Сроки окончания беременности

Срок беременности	1 группа, n = 19, n (%)	2 группа, n = 28, n (%)	3 группа, n = 40, n (%)	Итого, n = 87, n (%)
22-27 недель	17 (89,5 ± 6,9)	11 (39,3 ± 9,2)	0	28 (32,2)
28-31 неделя	0	8 (28,6 ± 8,6)	1 (2,5 ± 2,4)	9 (10,3)
32-37 недель	2 (10,5 ± 6,9)	9 (32,1 ± 8,8)*	17 (42,5 ± 7,8)	28 (32,2)
38-41 неделя	0	0	22 (55,0 ± 7,9)	22 (25,3)
Средний срок, недель	24,8 ± 0,8	29,1 ± 0,5	$37,0 \pm 0,3$	

Примечание: * разница показателя не достоверна с показателем из 1-й группы (p > 0.05); разница остальных показателей с данными из 1-й группы достоверна (p < 0.05-0.001).

 Таблица 9

 Распределение погибших плодов и новорожденных детей по массе

Масса плода при рождении, г	1 группа, n = 19, n (%)	2 группа, n = 28, n (%)	3 группа, n = 40, n (%)	Итого, n = 87, n (%)
500-999	17 (89,5 ± 6,9)	$15 (53,6 \pm 9,4)$	0	32 (36,8)
1000-1499	0	8 (28,6 ± 8,4)	1 (2,5 ± 2,4)	9 (10,3)
1500-2499	$1 (5,3 \pm 5,0)$	4 (14,3 ± 6,6)*	17 (42,5 ± 7,8)	22 (25,3)
2500-3999	$1 (5,3 \pm 5,0)$	1 (3,6 ± 3,5)	21 (52,5 ± 7,9)	23(26,5)
Более 4000	0	0	1 (2,5 ± 2,4)	1 (1,1)
Средняя масса	773,2 ± 150,8	1267,2 ± 104,9	2619,6 ± 77,1	_

Примечание: * разница показателя не достоверна с показателем из 1-й группы (p > 0.05); разница остальных показателей с данными из 1-й группы достоверна (p < 0.05-0.001).

из этих женщин (в т.ч. у двух с ВПР, несовместимыми с жизнью) беременность прервалась самопроизвольно в 31—34 недели, а в остальных четырех случаях беременность прерывали по поводу ВПР запоздало, в 23 недели, возможно, именно изза поздней явки женщин в консультацию.

В большинстве наблюдений (61 из 87; 71,1%) роды были проведены через естественные родовые пути, а у остальных 26 (29,9%) женщин беременность была закончена путем операции кесарева сечения (КС) и во всех случаях — в экстренном варианте, что дополнительно подтверждает отсутствие плановости в работе с больными беременными. В 21 из 26 (80,8%) случаев экстренность КС была оправдана тяжелым состоянием женщины при преэклампсии (ПЭ; у 15), в том числе осложнившейся преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП; у 11), при кровотечении вследствие преждевременной отслойки низко расположенной плаценты (у 3), при остром ухудшении плода в родах (у 2), при разрыве матки

по старому рубцу (у 1). В остальных пяти наблюдениях срочное КС было выполнено на недоношенном мертвом плоде у женщин с наличием рубца на матке после бывшего в анамнезе КС, то есть, по относительному показанию. Вероятно, у этих женщин были возможности для планового родоразрешения через естественные родовые пути с целью уменьшения операционного травматизма.

У 19 женщин с непредотвратимыми потерями детей (1 группа) основными причинами гибели новорожденных были следующие: инфекции в сочетании с хронической фето-плацентарной недостаточностью (ХФПН; у 8), инфекции в сочетании с ИЦН (у 2), ВПР, несовместимые с жизнью (у 6), кровотечения при низком прикреплении плаценты (у 2), фетопатия при резус-конфликте (у 1) – *табл. 10*.

Во 2-й группе женщин с условно предотвратимыми потерями детей среди основных акушерских причин гибели их детей были хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН; у 10), ПЭ

Таблица 10 Основные причины гибели детей (n, %)

Патология	1 группа, n = 19, n (%)	2 группа, n = 28, n (%)	3 группа, n = 40, n (%)	Итого, n = 87, n (%)
ХФПН	$8 (42,1 \pm 11,3)$	10 (35,7 ± 9,1)	24 (60,0 ± 7,7)	42 (48,3)
пэ	0	9 (22,1 ± 8,8)	11 (27,5 ± 7,1)	20 (23,0)
ицн	2 (10,5 ± 7,2)	$7(25,0 \pm 8,2)$	0	9 (10,3)
ВПР	6 (31,6 ± 10,6)	0	0	6 (6,9)
Прочие	3 (15,8 ± 8,4)	2 (7,1 ± 4,8)	5 (12,5 ± 5,3)	10 (11,5)
Итого	19	28	40	87
Число воспалительных находок в последе	12	21	34	67

Примечание: : 1) ХФПН — хроническая фето-плацентарная недостаточность; ПЭ — преэклампсия; ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность, ВПР — врожденный порок развития; 2) разница показателей в группах не достоверна (p > 0.05). (у 9, в т.ч. в сочетании с резус-конфликтом у 1), ИЦН (у 7), кровотечение при низкой плацентации (у 1), синдром плацентарной трансфузии при двойне (у 1).

В 3-й группе женщин с предотвратимыми потерями основными акушерскими причинами гибели детей были ХФПН — у 24, ПЭ — у 11, патология пуповины (короткая пуповина с обвитием вокругшеи — у 3, истинный узел пуповины — у 1), резусконфликт с развитием гемолитической болезни(ГБ) плода — у 1. Показатели основных акушерских причин гибели детей в указанных группах достоверно не отличались (p > 005).

В целом, среди 87 женщин, имевших ХФПН как основную причину гибели детей, отмечали у 42 (48,2%), ПЭ — у 20 (23,0%), ИЦН — у 9 (10,3%), ВПР — у 6 (6,9%) и прочие — у 10 (11,5%). Таким образом, ХФПН в качестве основной причины ПС была у каждой второй женщины (48,2%), причем, в 35 из этих 42 (83,3%) наблюдений при гистологическом исследовании плаценты были обнаружены изменения, характерные для декомпенсации функции органа.

Помимо этих 42 наблюдений, ХФПН как сопутствующая акушерская причина ПС, была обнаружена патологонатомами еще у 27 женщин (при ПЭ и пр.). Таким образом, всего при гистологическом иследовании последа диагноз ХФПН был отмечен у 69 из 87 (79,3%) женщин, превышая почти в два раза частоту этой патологии в клинических диагнозах — у 35 из 87 (40,2%).

Как правило, одновременно, в последе находили и воспалительные изменения, которые в целом были обнаружены у 67 из 87 (77,0%) женщин, в том числе в каждом пятом случае — в виде гнойного поражения тканей (у 14 из 67; 20,9%) — см. табл. 10.

Следует подчеркнуть, что в патологоанатомических диагнозах основной причиной антенатальной и интранатальной гибели детей (всего мертворожденных — 77) указывалась «внутриутробная анте (интра) натальная асфиксия», в том числе с проявлениями внутриутробной инфекции (ВУИ) — у 7 из 77 (9,1%). У новорожденных, погибших в раннем неонатальном периоде (в первые семь дней жизни), в заключениях патологоанатомов отмечалось «ишемически-гипоксическое поражение центральной нервной системы и жизненно важных органов», в том числе с проявлениями ВУИ с исходом в неонатальный сепсис (у 4 из 10).

В любом случае, и при ранней неонатальной гибели новорожденных имели место вышеуказанные акушерские причины (ХФПН и пр.), способствующие летальным исходам.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В целом анализ 87 случаев ПС показал наличие системных нарушений в оказании помощи женщинам в Н-ском регионе ЮФО, как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах.

Неудовлетворительное состояние оказания помощи беременным на амбулаторном этапе подтверждали следующие факты:

- 86,2% детей погибли антенатально, до развития родовой деятельности;
- в женских консультациях отсутствует преемственность в оказании квалифицированной помощи на всех этапах антенатального ухода, не отлажена работа по выявлению групп высокого акушерского и перинатального риска, протоколы УЗИ носят неинформативный характер, нет протоколов ведения осложненной беременности, практически отсутствуют исследования системы гемостаза, нарушения в котором во многом определяют перинатальные потери;
- в I и II триместрах у беременных игнорируются факторы риска развития ИЦН без назначения беременным рутинной цервикометрии с помощью УЗИ, но преувеличена роль условных патогенов (уреоплазма, микоплазма и т.д.) с проведением неоправданной «санации» половых путей, что неизбежно приводит к увеличению числа сверхранних преждевременных родов;
- не уделяется внимание раннему выявлению ВПР плода, в ряде случаев данная патология была выявлена, по сути, случайно, лишь при рождении плода; экспертный анализ записей УЗИ плода, хранящейся на электронных носителях, не производился, что не позволяет оценить качество обследования, проводимого врачами специалистами;
- в отделении патологии беременных ПЦ выявлены случаи госпитализации женщин без показаний, полипрагмазия, назначение препаратов без доказанной эффективности, не имеющих широких показаний в акушерской практике (актовегин, энзопрост, эуфиллин, баралгин и др.);
- при ХФПН, как основной причине ПС (как правило, в сочетании с инфекцией, при синдроме ЗВУР плода), даже при наличии этого диагноза, лечение женщин проводилось не во всех случаях, а если и проводилось, то без должной оценки течения болезни и состояния плода были случаи гибели

детей через несколько дней после выписки женщин из стационара;

- у 20 женщин причиной гибели детей была тяжелая ПЭ, в т.ч. в виде ПОНРП (у 11 женщин), как тяжелого осложнения этой патологии;
- помощь беременным и роженицам при акушерской патологии оказывается по констатации выявленных осложнений, нет прогноза и опережающих профилактических и лечебных подходов, затягиваются решение с досрочным родоразрешением при преэкламсии, хронической фетоплацентарной недостаточности. Имеют место необоснованные отказы в госпитализации беременных в перинатальный центр накануне антенатальной гибели плода;
- не соблюдаются положения МЗ РФ и рекомендации ведущих специалистов страны, согласно которым, беременным с резус-иммунизацией и страданием плода следует проводить курс плазмафереза и родоразрешать в 36 недель [8, 9]: в одном наблюдении без такого лечения плод погиб на 30 неделе (была и тяжелая ПЭ), в другом беременная, также не получавшая плазмаферез, доходила до 40 недель, до момента гибели доношенного плода:
- в родильном отделении ПЦ не используются в должной мере современные методы подготовки родовых путей, лечения и профилактики преждевременных родов, акушерских кровотечений, недостаточно используются методы регионального обезболивания при естественных родах, при абдоминальном родоразрешении, как правило завышается оценка по шкале Апгар;
- в ряде случаев отсутствует наблюдение за состоянием плода в родах с помощью КТГ плода, не проводится бактериальный мониторинг у женщин при длительном безводном периоде;
- интранатальные потери двух детей были изза врачебных ошибок при оценке состояния страдающего плода в обоих случаях роды проводили через естественные родовые пути с последующими операциями экстренного КС с мертворождением.

При постанатальной гибели детей (у 5 — условно предотвратимая гибель; у 5 — предотвратимая), также были отмечены вышеуказанные ошибки на амбулаторном этапе ведения беременных. Роды у этих женщин наступали на 25—40 неделях беремен-

ности с рождением детей массой от 600 г до 2490 г (у четырех детей масса тела была более 1000 г). Всем новорожденным проводилась интенсивная терапия (ИВЛ и пр.), которая была безуспешной с последующей гибелью детей в первые часы-дни жизни. Анализ качества оказания помощи больным новорожденным показал, что имели место следующие ошибки:

- нарушение принципов маршрутизации беременных, когда женщины с тяжелой перинатальной патологией рожали в учреждениях 1 и 2 уровня с последующей перегоспитализацией больных детей в учреждения более высокого уровня, что способствовало ухудшению их состояния и неблагоприятным исходам;
- в ПЦ в отделении новорожденных 2 этапа отсутствует оборудование для проведения малоизвазивной вентиляции легких, не выделены посты интенсивной терапии, что приводит к необоснованной задержке детей в реанимационном отделении с высокой вероятностью внутрибольничного инфицирования детей;
- имеет место гипердиагностика внутриутробных инфекций;
- отсутствует алгоритм при проведении респираторной терапии, в ряде наблюдений дети запоздало переводились на аппаратную искусственную вентиляцию легких;
- в учреждениях 1 и 2 уровня оказания медицинской помощи отсутствует динамическое наблюдение за больным ребенком, не проводится дополнительное лабораторное обследование, отсутствует оказание реанимационной помощи, патологоанатомические заключения не обоснованы, не проводится разбор случаев смерти новорожденных детей.

Таким образом, анализ показал, что при этом ПС условно предотвратимые и предотвратимые потери детей в H-ском регионе ЮФО составили соответственно 32,2% и 46,0%, а в сумме -78,2% от общего числа погибших детей. Эти показатели близки к таковым в других регионах РФ, где основные причины гибели детей были аналогичными, то есть, носили системный характер и не имели зависимости от наличия или отсутствия в регионе перинатального центра [10, 11].

ВЫВОДЫ

1. Помимо укрепления материальной базы учреждений, организаторам здравоохранения следует усилить работу по повышению качества медицинс-

кой составляющей родовспомогательной и неонатальной служб.

2. Необходимо обратить особое внимание на амбулаторный этап помощи беременным, так как антенатальные потери (86,2%) в структуре ПС велики до неприличия.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Бурдули Г.М. Причины и технология репродуктивных потерь. М., 2008. 128 с.
- 2. Сухих Г.Т. Опыт организации и задачи перинатальных центров по снижению перинатальной и материнской смертности. Информ. письмо. М., 2009. 51 с.
- 3. Иванов Д.О. Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста. СПб.: Информ-навигатор, 2014. 368 с.
- 4. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сукманюк С.Ю. Влияние маршрутизации беременных на показатели перинатальной смертности в Н-ской области. Проблемы женского здоровья. 2014; 1 (9): 19–22.
- 5. Ветров В.В., Иванов Д.О. Анализ причин мертворождений в Н-ской области в 2012 году. Бюллетень ФМИЦ им. В.А.Алмазова. 2013; 2: 12–8.
- 6. Владимирова Н.Ю., Чижова Г.В. Хроническая вирусная инфекция и беременность: вопросы диагностики и тактики. Хабаровск, 2009. 204 с.
- 7. Суханова Л.П., Скляр М.С., Кузнецова Т.В. Статистика родовспоможения в оценке качества медицинской помощи. Материалы 4 съезда акушеров гинекологов России. М., 2008: 246–7.
- Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Донсков С.И. и др. Лечение резус-сенсибилизации с использованием лечебного плазмафереза и иммуноглобулинотерапии (Методические рекомендации). М., 2012.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.12.2013г.
 № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи». М., 2013.
- 10. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И. и др. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей. Детская медицина Северо-Запада. 2012; 1 (3): 4–9.
- 11. Ветров В.В., Иванов Д.О. Основные причины мертворожде-

ний в семи регионах Российской Федерации в 2012—2014 гг. Тезисы конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 9—11 декабря 2014 г., Санкт-Петербург. М, 2014. 48—9.

Reference

- Burduly G.M. Reasons and technology of reproductive loss.
 M., 2008. 128 p.
- 2. Suhih G.T. The experience of the organization and objectives of perinatal centers on reduction perinatal and maternal mortality. Information letter. M., 2009. 51 p.
- 3. Ivanov D.O. The practical aspects of water-electrolyte and endocrine disorders in children of early age. SPb.: Informnavigator, 2014. 368 p.
- 4. Vetrov V.V., Ivanov D.O., Sukmanyuk S.Y. The influence of routing of pregnant on figures of perinatal mortality in N-region. Problems of women health. 2014; 1 (9): 19–22.
- Vetrov V.V., Ivanov D.O. Analysis of reasons of stillbirths in N-region in 2012 year. Newsletter of FMIC by name V.A. Almazov. 2013; 2: 12–8.
- 6. Vladimirova N.Y., Chizhova G.V. The chronic viral infection and pregnancy: questions of diagnostics and tactics. Khabarovsk, 2009. 204 c.
- Suhanova L.P., Sklyar M.S., Kuznetsova T. V. Statistics of obstetrics in assessment of quality of medical assistance. Materials of 4 congress of obstetricians-gynecologists of Russia. M., 2008: 246-7.
- 8. Suhih G.T., Fyodorova T.A., Donskov S.I. at al. Treatment of rhesus-sensibilization with use therapeutic plasmapheresis and immunoglobulinotherapy. (Methodical recommendations). M., 2012.
- Order of the Ministry of health of RF from 10.12.2013 № 916n «About the list of types of high-tech medical assistance».
 M., 2013.
- 10. Surkov D.N., Ivanov D.O., Obolonsky A.I. et.al. Modern strategies of nursing of premature babies. Children's medicine of North-West. 2012; 1 (3): 4–9.
- 11. Vetrov V.V., Ivanov D.O. The main reasons of stillbirths in seven regions of Russian Federation in 2012–2014 years. Abstracts of conference «Perinatal medicine: from preconception preparation to healthy maternity and childhood». 9–11 december 2014, Saint-Petersburg. M, 2014. 48–49.

Статья поступила 25.12.2014. Принята к печати 10.03.2015.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Г.И. Нечаева, А.А. Семенкин, О.В. Дрокина, М.И. Шупина, Е.Н. Логинова ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Омск, Россия

Наиболее часто повышение артериального давления у женщин отмечается после наступления менопаузы. Принимая во внимание сочетание артериальной гипертензии с вегетативной дисфункцией, нарушениями адаптации, метаболическими изменениями при климактерическом периоде подбор антигипертензивной терапии всегда затруднителен. Во всех современных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии предпочтение отдается комбинированной терапии, что позволяет добиться целевого уровня артериального давления и минимизировать количество побочных реакций. Цель исследования — оценить клиническую эффективность препарата Нолипрел А форте (Лаборатории Сервье) у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде. Материалы и методы. В открытое рандомизированное сравнительное проспективное исследование длительностью 12 недель было включено 65 пациенток, находящихся в менопаузе с nлохо контролируемой артериальной гипертензией 1-2 степени. В качестве медикаментозной терапии всем пациенткам был назначен препарат Нолипрел А форте 1 таблетка утром. Результаты. На фоне проводимой терапии отмечался стойкий антигипертензивный эффект, уровень артериального давления, по данным СМАД, был в пределах рекомендуемых значений (САД θ \leqslant 135 мм рт.ст., ДАД θ \leqslant 85 мм рт. ст.; САДн \leqslant 120 мм рт. ст, ДАДн \leqslant 70 мм рт. ст), улучшилось клиническое состояние пациенток, зафиксировано снижение частоты нарушений сердечного ритма. Заключение. Для оптимизации лечения артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде целесообразно назначать комбинированный препарат Нолипрел А форте с целью эффективного контроля артериального давления и профилактики органных повреждений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, менопауза, гипотензивная терапия.

Arterial hypertension in postmenopausal women: contemporary possibilities of medical therapy in outpatient department

G.I. Nechaeva, A.A. Semyonkin, O.V. Drokina, M.I. Shupina, E.N. Loginova SEI HPE Omsk state medical academy Ministry of Health, RF, Omsk, Russia

The most commonly an increase in blood pressure in women after menopause notes. Taking into account the combination of hypertension with autonomic dysfunction, adaptation, metabolic changes during menopause selection of antihypertensive therapy is always difficult. All of the modern guidelines for the treatment of hypertension preferred combination therapy, to achieve the target level of blood pressure and minimize the number of adverse reactions. Aim research — to evaluate the clinical efficacy of the drug Noliprel A forte (Les Laboratoires Servier) in women with hypertension in menopause. Materials and methods. In an open, randomized, comparative, prospective study duration was 12 weeks, 65 patients are in menopause with poorly controlled hypertension of 1—2 degrees. As drug therapy to all patients received the drug Noliprel A forte 1 tablet in the morning. Results. Against the background of the therapy was observed stable antihypertensive effect, blood pressure according to ABPM was within the recommended values (SADd ≤ 135 mm hg, DADd ≤ 85 mm hg.; SADn ≤ 120 mm hg, DADn ≤ 70 mm hg), improved clinical status of patients, registered a decline rate of cardiac arrhythmias. Conclusion. In order to optimize the treatment of hypertension in women in menopause is expedient to appoint a combined preparation Noliprel A fort in order to effectively control blood pressure and prevent organ damage.

Key words: hypertension, menopause, antihypertensive therapy.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия. **Адрес:** 644033, Омск, ул. Красный путь, 127.

Семенкин Александр Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия. **Адрес:** 644033, Омск, ул. Красный путь, 127.

Дрокина Ольга Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия. **Адрес:** 644033, Омск, ул. Красный путь, 127.

Шупина Марина Ивановна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия. Адрес: 644033, Омск, ул. Красный путь, 127.

Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия. **Адрес:** 644033, Омск, ул. Красный путь, 127.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Распространенность гипертензии среди российских женщин составляет более 45% [1]. Наиболее часто повышение артериального давления (АД) у женщин отмечается после наступления менопаузы. Связано ли это с возрастными изменениями или гормональными нарушениями, остается вопросом. Тем не менее, не подлежит сомнению, что снижение влияния женских половых гормонов на функцию эндотелия, липидный спектр крови, секрецию инсулина, содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) крови с наступлением менопаузы значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Принимая во внимание сочетание АГ с вегетативной дисфункцией, нарушениями адаптации, метаболическими изменениями в климактерическом периоде подбор антигипертензивной терапии всегда затруднителен [3, 4]. При выборе лечения необходима коррекция стиля жизни, диетических пристрастий, при назначении антигипертензивного препарата необходимо учитывать преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации.

Во всех современных рекомендациях по лечению АГ предпочтение отдается комбинированной терапии, что позволяет добиться целевого уровня АД и минимизировать количество побочных реакций. Рациональная комбинация антигипертензивных средств должна проявлять взаимодополняющие механизмы действия, нацеленные на разные патогенетические звенья АГ, обладать совместимой фармакокинетикой, сглаживать негативные эффекты. Примером такой комбинации является препарат Нолипрел А форте (Лаборатории Сервье), представляющий собой сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида. Периндоприл блокирует действие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в тканях и сосудистой стенке, тормозит превращение неактивного ангиотензина I в активный вазоконстриктор ангиотензин II, уменьшает секрецию альдостерона, повышает уровень брадикинина, усиливает синтез простагландинов, которые оказывают сосудорасширяющее, диуретическое и натрийуретическое действие. Кроме того, при применении препаратов группы ИАПФ уменьшается образование норадреналина, аргининвазопрессина, эндотелина-1. ИАПФ тормозят поражение органов-мишеней и способствуют регрессу их патологических изменений [5, 6]. Обладая метаболической нейтральностью, ИАПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с метаболическими нарушениями.

Тиазидоподобный диуретик индапамид имеет два механизма действия. Первый — диуретический, особенно эффективный при усилении реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона. Второй — вазодилататорный, похожий на действие антагонистов кальция. Блокируя вход кальция в клетку, индапамид предотвращает развитие гипертрофии гладкомышечных клеток [7].

Немаловажным аспектом является состояние психосоматического и нейровегетативного статуса у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [8]. Согласно результатам исследования КОМПАС, депрессивные расстройства у пациентов с АГ диагностированы в 52% [9]. Источником депрессивных расстройств и тревожности для пациентов часто является сам факт установления диагноза АГ, снижение качества жизни на фоне некорригируемого течения АГ. Особенно это ярко выражено у женщин в климактерическом периоде. Доказано, что ведущими клиническими проявлениями климакса являются нарушения в психоэмоциональной сфере (78,4%), а выявленная соматическая патология только усугубляет имеющиеся изменения в эмоциональном состоянии женщин в данный период [10]. В свою очередь, психоэмоциональные нарушения могут влиять на эффективность антигипертензивной терапии.

Цель исследования — изучить эффективность контроля артериального давления у женщин с артериальной гипертензией и тревожными расстройствами в климактерическом периоде на фоне терапии препаратом Нолипрел А форте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования. Кафедра внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ, клиническая база — Клиника Омской государственной медицинской академии г. Омск. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Омской государственной медицинской академии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика исследования. Открытое, сравнительное, проспективное исследование продолжительностью 12 недель.

Критерии включения

• Женщины в возрасте 50-56 лет в менопаузе;

- АГ 1—2 степени, в соответствии с рекомендациями по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 [11];
- длительность анамнеза АГ от 5 до 8 лет;
- отсутствие антигипертензивной терапии или сохранение повышенных цифр АД на фоне ранее назначавшейся терапии.

Критерии невключения. Наличие симптоматической АГ, сахарного диабета, хронической болезни почек, тяжелых нарушений функции печени, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, нежелание пациенток участвовать в исследовании.

В исследование методом случайной выборки было включено 65 пациенток (средний возраст $53,3\pm2,7$), соответствовавших критериям включения. Пациентки находились в менопаузе средней продолжительностью $4,2\pm2,8$ года.

Методы исследования. У всех пациенток были проведены: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение микроальбуминурии, холестерина и его фракций, глюкозы крови, измерение артериального давления. Проведено инструментальное исследование, включающее в себя суточное мониторирование артериального давления (СМАД), запись электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровское ЭКГ мониторирование (ХолтерЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ). Для оценки тревожности использовалась методика измерения уровня тревожности Тейлора, все пациентки заполнили опросник SF-36 для оценки качества жизни [12, 13].

По результатам теста на уровень личной тревожности, пациентки были разделены на две группы: первая группа (n=33) — набравшие 20 баллов и более, что соответствует высокому уровню тревоги, вторая (n=32) — менее 20 баллов — низкий уровень тревоги.

Всем пациенткам был назначен препарат Нолипрел А форте 1 таблетка утром. Ранее назначавшаяся антигипертензивная терапия отменялась. Критерием эффективности лечения было достижение целевых уровней артериального давления

Статистическая обработка данных

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Сравнение групп проводили при помощи t-теста Стьюдента, при сравнении числовых данных двух связанных групп использовался критерий ранговых знаков Вилкоксона. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки предъявляли жалобы, связанные с эмоциональной сферой: утомляемость, беспокойство, чувство страха, снижение настроения, нарушение сна. При анализе субъективных ощущений перечисленные жалобы достоверно чаще встречались в группе с высоким уровнем тревоги (*табл. 1*).

При объективном обследовании у 48 (74%) пациенток была определена избыточная масса тела (ИМТ 26,9 \pm 0,5 кг/м²). Факт курения обследованные отрицали. В целом по выборке у 51 (78%) пациентки значения АД соответствовали АГ 2 степени. Однако более высокие цифры офисного систолического АД (САД) были выявлены в 1 группе с высоким уровнем тревоги в сравнении с 2 группой (167,4 \pm 2,01 мм рт.ст. против 156,2 \pm 3,12 мм рт. ст., p < 0,05), данная тенденция сохранялась и в отношении уровня диастолического АД (ДАД) (90,2 \pm 3,02 мм рт. ст. против 84,3 \pm 2,28 мм рт. ст. p < 0,05). Пациентки из 1 группы также характеризовались более высокой частотой сердечных сокращений в покое в сравнении с пациентками из

Таблица 1

Частота встречаемости жалоб (п) у обследованных пациенток

Показатели группа с высоким группа с низким P уровнем тревоги (n = 33) уровнем тревоги (n = 32) Абс. % Абс. % 7 21,2 3 9,4 0,001 головная боль 2 слабость, утомляемость 4 12,1 6,3 0,003 беспокойство, 72,7 чувство страха 24 5 15,6 0,001 нарушение сна 19 57,6 5 15,6 0,001 27 81,8 14 43,8 0,003 мелькание мушек

Примечание: p — достоверность различий между группами.

2 группы (89,04 \pm 1,93 уд в мин против 78,34 \pm 2,32 уд в мин; p=0,002).

Показатели общего анализа крови и мочи по всей выборке находились в пределах нормы и статически не отличались по группам. У 48 (74%) пациенток были выявлены отклонения липидного спектра, без значимых различий показателей по группам (ma6n. 2).

По данным холтер-ЭКГ у пациенток были зафиксированы суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальные нарушения ритма, а также нарушения проводимости, но достоверно чаще экстрасистолия встречалась у пациенток из группы 1 с более высокой исходной тревожностью (maбл. 3).

По данным ЭхоКГ в целом по всем обследованным отмечалось увеличение ИММЛЖ без значимых различий между группами (119,7 \pm 8,8 г/м² против 119,3 \pm 9,1 г/м², p=0,08). Фракция выброса и минутный объем кровообращения со-

Таблица 2 Показатели общего холестерина и его фракций в обследованных группах $(M\pm m)$

Показатели, ммоль/л	группа с высоким уровнем тревоги (n = 33)	группа с низким уровнем тревоги (n = 32)	P
ОХ	5,95 ± 1,40	$6,00 \pm 1,10$	0,357
хлпвп	$0,99 \pm 1,05$	1,00 ± 1,05	0,453
хлпнп	4,00 ± 1,8	3,90 ± 1,10	0,109
ТГ	2,10 ± 1,50	2,00 ± 1,30	0,980

Примечание: p — достоверность различий между группами, OX — общий холестерин, $XЛ\Pi B\Pi$ — холестерин липопротеинов высокой плотности, $XЛ\Pi H\Pi$ — холестерин липопротеинов низкой плотности, $T\Gamma$ — триглицериды.

ответствовали норме и значимо не различались в группах.

По данным СМАД в 1 группе фиксировались более высокие показатели среднедневного САД и ДАД, большая вариабельность дневного САД, более высокие величины утреннего подъема ДАД. ИВ (индекс времени) САД и ДАД у обследованных женщин в обеих группах был характерен для стабильной гипертонии (табл. 4).

Качество жизни исследовалось по восьми характеристикам с использованием вычисления суммарного физического и психологического компонентов здоровья. При сравнении показателей качества жизни (опросник SF-36) отмечено снижение всех показателей в обеих группах с более значительными изменениями в группе 1 (табл. 5).

Все пациентки завершили участие в исследовании, побочных эффектов за время лечения не было зафиксировано. К концу 12-й недели у наблюдаемых была отмечена положительная динамика по субъективному статусу, значительно уменьшилось количество жалоб, в частности головная боль сохранялась у 2 (3,0%), утомляемость у 1 (1,5%), нарушение сна у 9 (13,8%), мелькание «мушек» перед глазами у 2 (3,0%), головокружение у 1 (1,5%) пациентки. На фоне терапии у 23 пациенток (35%) исчезла дневная сонливость, у 12 пациенток (18%) восстановился ночной сон.

В обеих группах отмечалось снижение частоты сердечных сокращений в покое в сравнении с исходными значениями, в 1-ой группе (89,04 \pm 1,93 уд в мин против 71,56 \pm 1,32 уд в мин; p < 0,05), во 2-ой группе (78,34 \pm 2,32 уд в мин против 64,24 \pm 3,87 уд в мин; p < 0,05). На 60% уменьшилась частота встречаемости экстрасистол в 1-ой группе, на фоне лечения пароксизмальные нарушения ритма у пациенток отсутствовали. При эхокардиографи-

Результаты холтер-ЭКГ пациенток в обследованных группах

Показатели	1-я группа с высоким уровнем тревоги (<i>n</i> = 33)		2-я группа с низким уровнем тревоги (<i>n</i> = 32)		P
	абс.	%	абс.	%	
Суправентрикулярная экстрасистолия	15	45,5	11	34,4	0,003
Желудочковая экстрасистолия	15	45,5	2	6,25	0,001
Пароксизмальные нарушения ритма	8	24,2	5	15,6	0,357
Нарушения проводимости (АВ-блокада 1 степени, НБПНПГ, НБЛНПГ)	5	15,2	4	12,5	0,934

Примечание: p — достоверность различий между группами, AB-блокада — атриовентрикулярная блокада, НБПНПГ— неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НБЛНПГ — неполная блокада левой ножки пучка Гиса.

Таблица 3

Таблица 4 Влияние терапии Нолипрелом A форте на показатели СМАД у пациенток в зависимости от исходного уровня тревожности ($M\pm m$)

Показатели	Группа с высоким	уровнем тревоги Группа с низким уровнем		м уровнем тревоги
	до лечения (n = 33)	после лечения (n = 33)	до лечения (n = 32)	после лечения (n = 32)
	дневные ч	асы (07:00-23:00)		
Среднее САД, мм рт. ст.	$168,0 \pm 5,0*$	135,0 ± 4,0**	$159,0 \pm 4,0$	130,0 ± 2,0**
Среднее ДАД, мм рт. ст.	$95,2 \pm 6,0*$	82,0 ± 4,0**	88.8 ± 3.0	82,0 ± 3,0**
ИВ САД, %	$72,0 \pm 6,0$	34,0 ± 3,0**	70.0 ± 6.0	$36,0 \pm 6,0**$
ив дад, %	$56,0 \pm 5,0$	30,0 ± 4,0**	50,0 ± 7,0	31,0 ± 3,0**
Вариабельность САД	18,1 ± 2,0*	12,2 ± 2,0**	16.0 ± 3.6	11,2 ± 3,0**
Вариабельность ДАД	14,4 ± 4,2	9,0 ± 4,0**	14,1 ± 3,2	9,0 ± 3,**1
	ночные ча	сы (23:01-06:59)		
Среднее САД,	$146,1 \pm 6,0$	117,0 ± 2,0**	136,5 ± 5,0	116,0 ± 2,0**
Среднее ДАД	92,2 ± 5,0	70,0 ± 6,0**	89,2 ± 3,2	68,0 ± 2,1**
ИВ САД,%	70,5 ± 3,0	40,2 ± 3,0**	65,6 ± 4,0	39,0 ± 4,2**
ИВ ДАД,%	$62,5 \pm 7,0$	35,0 ± 4,1**	$65,0 \pm 6,0$	30,0 ± 4,2**
вариабельность САД	$15,0 \pm 4,0$	12,2 ± 4,0	13,8 ± 4,0	$11,0 \pm 4,0$
вариабельность ДАД	$15,0 \pm 3,0$	8,0 ± 2,0**	9.9 ± 3.0	$7,5 \pm 3,0$
,	Утре	нний период	-	
Величина утреннего подъема, мм рт. ст.				
САД	64,2 ± 4,0	46,0 ± 5,20**	62,0 ± 3,0	46,0 ± 3,2**
ДАД	52,0 ± 3,0*	42,0 ± 10,0**	46,0 ± 4,0	40,0 ± 1,75**
Скорость утреннего подъема, мм рт. ст./ч				
САД	$15,0 \pm 2,0$	11,0 ± 2,0	12,0 ± 3,0	11,0 ± 1,75
ДАД	9.8 ± 3.0	7,0 ± 1,55	9,1 ± 2,2	$7,5 \pm 1,65$

Примечание: Наличие статистически значимого различия (p < 0.05) * — между показателями 1 и 2 группы до лечения, ** — до и после лечения в соответствующих группах

ческом исследовании значимых отличий от исходных данных не отмечалось.

По данным СМАД через 12 недель терапии среднее дневное САД в первой группе снизилось до $135,0 \pm 4,0$; во второй группе — до $130,0 \pm 2,0$. Среднее дневное ДАД снизилось в первой группе до 82,0 \pm 4,0; во второй группе — до 82,0 \pm 3,0 (*табл.* 4). При анализе индекса времени гипертензии по результатам СМАД отмечалось достоверное снижение, данного показателя в дневное и ночное время на 25-50% от исходного значения, как для САД, так и ДАД в обеих группах (табл. 4). Полученные данные подтверждают, что снижение АД без эпизодов повышения сохраняется на протяжении суток, свидетельствуя об адекватной антигипертензивной терапии. Очень важным результатом, полученным в ходе проведенного лечения, явилось снижение вариабельности АД.

При оценке динамики уровня тревоги через

12 недель лечения отмечено достоверное снижение тревожности в целом по группам, однако в первой группе пациентов ее уровень по-прежнему соответствовал более высокому и составил (36,4 \pm 5,1 против 23,0 \pm 3,4 балла, p < 0,01 и 16,3 \pm 3,1 против 13,7 \pm 2,4 баллов, p < 0,05 для групп 1 и 2 соответственно).

По результатам опросника SF-36 у пациенток обеих групп через 12 недель улучшились показатели по всем шкалам, с максимальным проявлением в 1-ой группе с высокой тревогой. У всех обследованных улучшились: физическое, ролевое функционирование, показатель интенсивности боли, ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома, приобрели максимально возможные значения. Улучшился показатель общего состояния здоровья, характеризующий оценку больными своего состояния здоровья в настоящий момент и перс-

Таблица 5 Влияние терапии Нолипрелом A форте на показатели качества жизни пациенток в зависимости от исходного уровня тревожности ($M\pm m$)

Показатели	Группа с высоким	и уровнем тревоги	Группа с низким уровнем тревоги		
	до лечения (n = 33)	после лечения (n = 33)	до лечения (n = 32)	после лечения (n = 32)	
физическое функционирование - РЕ	56.8 ± 3.0	69,2 ± 1,9**	60,2 ± 4,5*	68,3 ± 5,6	
ролевое функционирование — RP	59,2 ± 6,5	74,9 ± 2,2**	62,9 ± 4,0*	73,0 ± 2,5**	
интенсивность боли — ВР	$56,9 \pm 4,0$	69,3 ± 1,5**	63,2 ± 0,7*	69,0 ± 1,7	
общее состояние здоровья — GH	$56,0 \pm 4,0$	62,0 ± 1,8**	60,0 ± 0,7*	65,0 ± 1,6	
жизненная активность — VT	54,1 ± 3,4	66,9 ± 2,6**	59,2 ± 3,2*	68,3 ± 2,0**	
социальное функционирование – SF	$55,0 \pm 3,05$	62,9 ± 3,8**	59,5 ± 9,5*	65,0 ± 1,8	
эмоциональное функционирование — RE	$50,0 \pm 3,0$	63,4 ± 3,0**	$50,2 \pm 5,0$	62,0 ± 3,5**	
психическое состояние - Mh	50,2 ± 2,2	56,8 ± 2,5**	54,2 ± 2,1*	59,0 ± 2,1	
общий уровень физического здоровья (РН)	$65,0 \pm 6,5$	73,0 ± 1,5**	$65,1 \pm 5,0$	68,1 ± 2,2	
общий уровень психологического здоровья (МН)	$58,9 \pm 4,8$	78,5 ± 3,6**	62,9 ± 3,0*	76,5 ± 1,75**	

Примечание: Наличие статистически значимого различия (p < 0.05) * — между показателями 1-й и 2-й группы до лечения, ** - до и после лечения в соответствующих группах.

пектив лечения, возросла жизненная активность, улучшился показатель социального функционирования, психического состояния (*табл. 5*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, повышенная вариабельность АД ассоциируется со скоростью и выраженностью поражений органов-мишеней [14].

Полученные данные об эффективности контроля АД на фоне терапии препаратом Нолипрел А форте согласуются с данными исследования WHI (Women's Health Initiative), где наибольшая частота достижения целевых уровней АД у женщин в климаксе отмечается при применении диуретиков -63%, а в группе ИАПФ составляет 56% [15]. Тиазидные диуретики и ИАПФ являются препаратами с доказанной эффективностью в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертензии [11]. В частности, в исследовании НОРЕ приняли участие 2480 женщин старше 54 лет с высоким сердечно-сосудистым риском. Лечение ИАПФ сопровождалось снижением частоты возникновения конечных точек (инсульт, инфаркт миокарда) на 23% [16]. Выборка участников нашего исследования, с учетом приведенных возраста и данных метаболического профиля, была близка обследованной в исследовании HOPE. В исследовании ALLHAT были выявлены гендерные различия в профилактической эффективности препаратов. ИАПФ оказались более эффективны среди мужчин, снижая риск сердечнососудистых событий на 17% по сравнению с диуретиком. Среди женщин эффективность этих групп препаратов была сопоставима [17]. Учитывая особенности АГ, развивающейся у женщин в менопаузе, за счет прогрессирующей активации компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, периферической вазоконстрикции и задержки в организме хлорида натрия и воды, оправданным можно считать использование препаратов, оказывающих натрийуретический и вазодилатирующий эффект. Этим характеристикам в полной мере соответствуют диуретики и препараты, блокирующие РААС. Важным, с нашей точки зрения, представляется факт, что гипотензивная эффективность комбинированной терапии этими препаратами у женщин в климактерическом периоде оказывается хорошей независимо от наличия психоэмоциональных расстройств.

Терапия препаратом Нолипрел А форте в нашем исследовании позволила не только эффективно контролировать уровень АД, но и значительно улучшить качество жизни пациенток и снизить тревожность. По данным D. Osoba (2000), для опросников, в которых значения шкал варьируют от 0 до 100 баллов, клинически значимыми считаются различия равные 10% или больше от исходной величины за период не менее 4 недель. Анализируя значения показателей опросника SF-36 в первой группе по шакалам «физическое функционирование», ролевое функционирование, интенсивность боли, «жизненная активность», «эмоциональное функционирование», «общий уровень психологического здоровья» разница по сравнению с исходными зна-

чениями составила от 12% до 15%, а во второй группе — от 10% до 14%, что позволяет расценивать изменения в качестве жизни обследуемых пациенток как достоверные и клинически значимые.

Применявшиеся нами препараты не являются психотропными. У всех включенных в исследование женщин до терапии препаратом Нолипрел А форте отмечались выраженные колебания АД в течение дня, беспокоили сердцебиение и экстрасистолия, что способствовало снижению качества жизни, приводя к ограничению повседневной деятельности, домашней работе, а также провоцировало тревожность и страх за свое состояние здоровья. Субъективное улучшение самочувствие пациенток могло быть связано с нормализацией уровня АД, эффективным контролем на протяжении суток АД и уменьшением соматических последствий артериальной гипертензии.

ВЫВОДЫ

- 1. Нолипрел A форте позволяет эффективно и безопасно контролировать артериальное давление у женщин с артериальной гипертензией в менопаузе.
- 2. Антигипертензивная эффективность препарата не зависит от исходного уровня тревожности пациенток.
- 3. Хороший антигипертензивный эффект препарата сопровождается значительным уменьшением психоэмоциональных расстройств и улучшением качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006; 4: 45–50.
- 2. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечнососудистую систему. Consilium medicum. 2002; 2: 3–6.
- 3. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Сердце. 2004; 3(6): 280–3.
- 4. Глезер М.Г. Нуждаются ли женщины в особых диагностических и лечебных подходах? Проблемы женского здоровья. 2006; 1(1): 7–10.
- 5. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358(24): 2560–72.
- 6. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensinconverting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular

- events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342(3): 145–53.
- 7. Robinson D.M., Wellington K. Indapamide Sustained Release. Drugs. 2006; 66(2): 257–71.
- 8. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА. Кардиология. 2007; 47(10): 24–30.
- 9. Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смулевич А. Б. и др. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 44(1) 48–54.
- 10. Зурикова С.И. Эффективность негормональных методов лечения больных с климактерическим синдромом. Гомеопатия для врачей общей практики. СПБ, 2003, 416 с.
- 11. Mancia G., Fagard R., Narkieewicz R. et al. The Task of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH\ESC Guidelines of the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2013; 31(7): 1281–357.
- 12. Прохоров А.О. Практикум по психологии состояний. СПб.: Речь, 2004. С. 121–2.
- 13. Личностная шкала проявлений тревоги (Дж.Тейлор, адаптация Т.А. Немчина). Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. И.Б.Дерманова. СПб., 2002. С. 126–8.
- Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J. Hypertension. 2003; 23(3): 505-11.
- 15. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000; 36(5): 780-9.
- 16. Lonn E., Roccaforte R., Yi Q., et al. Effects of long-term therapy with ramipril in high risk women. JACC. 2002; 40(4): 693–702.
- 17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288(23): 2981–97.

References

1. Shalnova S.A., Balanova Y.A., Konstantinov V.V. et al. Hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and treatment efficacy in the population of the Russian Federation. Russian J. Cardiology. 2006; 4: 45–50.

- 2. Smetnik V.P. The protective effect of estrogen on the cardio-vascular system. Consilium medicum. 2002; 2: 3–6.
- 3. Gilyarevsky S.R. Modern approaches to the prevention of cardiovascular disease in women. Heart. 2004; 3 (6): 280–3.
- 4. Glezer M.G. Do women need a special diagnostic and therapeutic approaches? Problems of women health. 2006; 1 (1): 7–10.
- ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.
 N Engl J Med. 2008; 358(24): 2560–72.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensinconverting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342(3): 145–53.
- 7. Robinson D.M., Wellington K. Indapamide Sustained Release. Drugs. 2006; 66(2): 257–71.
- 8. Chazov E.I., Oganov R.G., Poghosova G.V. [et al.] Depressive symptoms worsens the prognosis of patients with hypertension and coronary heart disease: first results of a prospective multicenter study of the Russian stage coordinates. Cardiology. 2007; 47: 10: 24–30.
- Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B. et al. Depression and depressive disorders in general practice range. The results of the COMPASS program. Cardiology. 2004: 44: 1: 48-54.
- 10. Zurikova S.I. Effektivnost nonhormonal treatments for patients with climacteric syndrome. Homeopathy for general practitioners. SPB, 2003. 416 p.

- 11. Mancia G., Fagard R., Narkieewicz R. et al. The Task of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines of the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2013; 31(7): 1281–357.
- 12. Prokhorov A.O. Workshop on the psychology of states. SPB.: Speech, 2004. 121–2 p.
- 13. Lichnostnaya shkala proyavleniy trevogy (Dzh. Teilor, adaptacia T.A. Nemchina. Diagnostica emocionalno-nravstvennogo razvitiya. I.B. Dermanova eds. Spb., 2002. P. 126–8.
- 14. Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J. Hypertension. 2003; 23(3): 505–11.
- 15. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000; 36(5): 780-9.
- 16. Lonn E., Roccaforte R., Yi Q., et al. Effects of long-term therapy with ramipril in high risk women. JACC. 2002; 40(4): 693–702.
- 17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288(23): 2981–97.

Статья поступила 20.01.2015. Принята к печати 23.03.2015.

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Г.М. Дадашова

Научно-исследовательский институт кардиологии им. Дж. Абдуллаева, Баку, Азербайджан

Цель исследования. Определить гендерные и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма (BCP) у больных с XCH, а также оценить на основании суточных записей ЭКГ роль BPC в прогнозе пациентов с XC. **Материалы и мето-ды.** Обследованы 218 больных, двух полов в возрасте от 45 до 75 лет, через 6 месяцев после перенесенного инфаркта мио-карда (ИМ), с XCH (I—III функциональный класс — Φ K). Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с анализом BPC как во временной, так и в спектральной области. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от пола и возраста: 1-я группа — мужчины зрелого возраста (n = 50), средний возраст 53, 1 ± 2 , 3 года, 2-я группа — женщины зрелого возраста (n = 51), средний возраст 69, 12 ± 1 , 18, 18, 18 группа — женщины пожилого возраста (18), средний возраст 18, 18, 18 группа — женщин пожилого возраста (18), средний возраст 18, 18, 18 группа — женщин пожилого возраста (18), средний возраст 18, 18, 18 группа — женщин пожилого возраста (18), средний возраст 18,

Ключевые слова: гендерные особенности, вариабельности ритма сердца, возрастные различия.

Gender and age characteristics of heart rate variability in patients with chronic heart failure

G.M. Dadashova

Scientific Research Institute of Cardiology of Azerbaijan named after J.Abdullayev

Key words: gender features, heart rate variability, age difference

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой заключительный этап прогрессирования всех сердечно-сосудистых заболеваний и является одной из ведущих проблем современной медицины [1]. Социальная значимость ХСН определяется тем, что данная патология является одной из наиболее частых причин госпита-

лизаций. В США от 5% до 10% всех госпитализаций связано с ХСН [2, 3]. ХСН является прямой или косвенной причиной до 70% всех госпитализированных больных старше 70 лет в Европе [4, 5].

Исследования последних лет свидетельствуют о наличии достоверной связи между нарушением баланса нейрогормональных систем и развитием

МНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дадашова Гюльназ Махировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения по сердечной недостаточности НИИ Кардиологии Азербайджана им. Дж. Абдуллаева. **Адрес:** Азербайджан, Баку, ул. Фатали Хан Хойского, 101 A, 1072 AZ.

симптомов ХСН [6, 7]. Было показано, что анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), отражая состояние нейровегетативной регуляции сердца, позволяет одновременно оценить и риск неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН, включая внезапную смерть [8, 9]. Поэтому выявление пациентов с высоким риском ВРС на сегодняшний день — важнейшая клиническая задача, т.к. в таких случаях может быть оправдано более агрессивное лечение, потенциально способное положительно повлиять на судьбу больного. Все это свидетельствует об актуальности достаточно надежной ранней дифференцированной оценки риска различных видов смерти.

Как известно, при старении рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему ослабляются, происходит дезинтеграция различных уровней вегетативной регуляции сердечной деятельности. В результате ослабляется парасимпатическое влияние на сердце и на фоне снижения вариабельности ритма сердца, формируется относительное преобладание симпатической регуляции. Помимо этого, у женщин в перименопаузе и постменопаузе происходит гормональная перестройка организма, сопровождающаяся гиперактивностью симпатической нервной системы (СНС) и повышением возбудимости гипоталамогипофизарных структур. Данные изменения приводят к нарушению центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса и повышению артериального давления [10-15]. В литературе встречаются исследование, посвященные изучению ВРС при ожирении [16], при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме [10, 17] и практически отсутствуют данные об особенностях вегетативной дисфункции у мужчин и женщин c XCH.

Учитывая вышеуказанные данные, особенно актуальным является проведение дополнительных исследований вегетативной дисфункции с охватом пациентов разного пола и возраста.

Цель исследования: определить гендерные и возрастные особенности BPC у больных с XCH, а также оценить на основании суточных записей ЭКГ роль BPC в прогнозе пациентов с XCH.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования. Исследование проводилось в НИИ Кардиологии Азербайджана.

Критерии включения. В исследование было включено 218 больных обоего пола в возрасте от 45 до 75 лет, через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), с диагнозом ХСН I—III ФК

по классификации общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) [18].

Критерии невключения: клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие острых воспалительных заболеваний любой локализации, злокачественные новообразования (в течение последних 5 лет), заболевания центральной нервной системы, требующие проведения медикаментозной терапии, препараты, оказывающие влияние на ВНС и ЧСС.

Описание групп. Из 218 пациентов, включенных в исследование, четверо выбыли из наблюдения в связи с утерей связи и трое были исключены из исследования в связи с техническими проблемами анализа записи суточной ЭКГ. В окончательный анализ вошли 211 пациентов.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от пола и возраста на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [21]:

- 1-я группа мужчины зрелого возраста (45—59 лет; n=50), средний возраст 53,1 \pm 2,3 года;
- 2-я группа женщины зрелого возраста (n = 51), средний возраст $56,12 \pm 2,75$ года;
- 3-я группа мужчины пожилого возраста (60—75 лет; n=51), средний возраст 69,12 \pm 1,8 лет;
- 4-я группа женщины пожилого возраста (n = 59), средний возраст 69.24 ± 3.2 .

Характеристика исходных групп больных представлена в maбл. 1.

Обследованные группы женщин были сопоставимы по возрасту и распространенности АГ ($maбл.\ 1$). Группы 1 и 2 не отличались по уровню САД, ДАД, а продолжительность АГ было достоверно выше во 2-й группе. Достоверные различия числа женщин, находящихся в пери- и постменопаузе, отсутствовали.

Основное количество больных получало стандартную базисную терапию, включающую ингибиторы АПФ и ББ. Частота назначения лекарственных средств специально не оговаривалась протоколом, а решалась лечащим врачом в каждом случае.

Всем обследуемым проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использование мсистемы «ECGproHolter». В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (1996 г.), оценивались временные показатели — SDNN (мс), SDANN (мс), SDNN index

. Таблица 1 Характеристика групп пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($M\pm m$)

Показатель	1 группа Зрелые мужчины	2 группа Зрелые женщины	3 группа Пожилые мужчины	4 группа Пожилые женщины
Количество пациентов	50	51	51	59
Возраст, лет	53,1 ± 2,3	56,12 ± 2,75	69,12 ± 1,8	69,24 ± 3,2
САД, мм рт. ст.	140,4 ± 3,8	$148,0 \pm 5,5$	163,0 ± 4,5	173,8 ± 24,0#
ДАД, мм рт. ст.	78,0 ± 4,3	81,5 ± 9,0	87,0 ± 3,2	110,3 ± 11,0#
Продолжительность АГ, лет	3,2 ± 2,5	5,0 ± 6,1*	7,1 ± 8,4	9,1 ± 7,2#
ИМТ, кг/м²	23,2 ± 1,3	25,2 ± 1,0	29,5 ± 2,2	35,0 ± 1,3#

Примечания: *при p < 0.05 — достоверность различий между 1-й и 2-й группами, # при p < 0.05 — достоверность различий между 3-й и 4-й группами

(мс), pNN50%, RMSSD (мс), спектральные показатели — TP (total power, мс²), LF (low frequency), n.u., HF (high frequency) n.u., LF/HF (симпатовагальный баланс).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ Кардиологии Азербайджана. Работа выполнена в соответствии с требованиями «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice, GCP), «Надлежащей эпидемиологической практики» (Good Epidemiology Practice, GEP) [19], Хельсинкской декларацией по защите прав человека [20]. Все пациенты подписывали информированное согласие на анализ данных, содержащихся в их медицинских документах.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерной программы Statistica 6.0 фирмы StatSoft.Inc (США), предусматривающей возможности параметрического и непараметрического анализа.

Вычислены средние значения полученных выборок (M), их стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения, а также определены частоты появления исследуемых качественных признаков. Для оценки различий количественных показателей использовали параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрический U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах обследованных больных с ХСН при сопоставлении средних значений ВРС с имеющимися в литературе нормальными значениями, все показатели ВРС были снижены, что характерно для данной патологии и согласуется с данными ряда авторов [22, 23]. Этот факт свидетельствует о нарастании симпатического тонуса и подавлении парасимпатической активности и является незави-

симым предиктором смерти от прогрессирующей XCH [13]. Причем некоторые показатели BPC рассматриваются в качестве неблагоприятного фактора сердечно-сосудистого прогноза.

Анализ данных временных показателей показываетснижение SDDN во всех обследованных группах больных с XCH, однако это наблюдается в большей степени среди пожилых пациентов. У пожилых пациентов обоего пола выявляется более выраженное снижение SDNN, по сравнению с группами пациентов зрелого возраста (табл. 2).

Как видно из табл. 2, SDNN в группах пожилых пациентов составил 59,5 \pm 3,87 мс у женщин против 69,4 \pm 2,30 мс у мужчин (p < 0,01). В группах зрелых пациентов достоверных различий по SDNN получено не было: $80,8 \pm 4,8$ мс у женщин и $85,1 \pm 3,6$ мс у мужчин. Более выраженное снижение ВРС у пациентов пожилого возраста может быть обусловлено снижением вегетативной регуляции синусового узла, а также пониженной чувствительностью самого узла к этим влияниям.

Обращает на себя внимание достоверное уменьшение SDNN в группе пожилых женщин по сравнению с пожилыми (59,5 \pm 3,87 мс и 69,4 \pm 2,30 мс соответственно, p < 0,01) и зрелыми мужчинами (59,5 \pm 3,87 мс и 85,1 \pm 3,6 мс, p < 0,001), а также с женщинами зрелого возраста (59,5 \pm 3,87 мс и 80,8 \pm 4,8 мс соответственно, p < 0,001). У лиц женского пола в обеих возрастных группах SDNN выше чем у мужчин. Это может быть обусловлено более частой встречаемостью артериальной гипертензии у женщин в обеих возрастных группах.

Существенно уменьшалась также разница значений SDANN, SDNN index среди пациентов пожилого возраста. Выявлялось также достоверное увеличение у пожилых пациентов уровня RMSSD, pNN50, по сравнению с аналогичными показателямиу больных зрелого возраста. При этом увеличение RMSSD, pNN50, свидетельствующее об усиле-

Таблица 2 Средние значения временных показателей ВСР у обследованных мужчин и женщин с ХСН с учетом возраста $(M\pm m)$

Показатель	1 группа Зрелые мужчины	2 группа Зрелые женщины	3 группа Пожилые мужчины	р	р1	4 группа Пожилые женщины	р	р1	p2
ЧСС, уд/мин	69,45 ± 3,87	72,8 ± 2,81	82 ± 4,73	< 0,001	< 0,001	90,04 ± 3,87	<0,001	<0,001	<0,001
SDNN,MC	85,1 ± 3,6 (58-110)	80,8 ± 4,8 (54-99)	69,4 ± 2,3 (46-87)	< 0,01	< 0,001	59,5 ± 3,87 (46- 73)	<0,001	<0,001	<0,001
SDANN,MC	78,7 ± 3,4 (51-95)	75,0 ± 5,4 (45-103)	65,6 ± 2,7 (40-123)	<0,05	< 0,001	55,2 ± 4,8 (40-87)	<0,001	<0,001	<0,001
SDNN index	34,8 ± 1,7 (10-45)	32,4 ± 3,32 (24-48)	26,3 ± 4, (12-41)	<0,05	<0,05	34,8 ± 3,5 (21-54)	<0,01	_	_
pNN 50%	1,73 ± 0,53 (0,15-8,37)	1,01 ± 0,25 (0,14-2,18)	1,48 ± 2,62 (0,14-7,04)	<0,05	_	3,46 ± 0,76 (1,22-8,37)	<0,001	<0,001	<0,001
RMSSD,MC	15,6 ± 1,3 (8-30)	15,0 ± 1,2 (11-21)	11,25 ± 3,71 (10-28)	_	<0,05	25,8 ± 2,6 (25-38)	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p — статистические различия показателей у лиц пожилого и зрелого возраста соответствующего пола, p1 — по сравнению с женщинами зрелого возраста и p2 по сравнению с группой зрелых мужчин

нии синусовой аритмии (недыхательный), указывали на прогрессирующее снижение вегетативного контроля за ритмом сердца, которое связано либо с уменьшением активности обоих звеньев вегетативной нервной системы, либо с нарушением чувствительности структур сердца как к симпатическим, так и к парасимпатическим стимулам.

Спектральный анализ у пациентов с ХСН выявил достоверно более высокий HFnu у женщин пожилого возраста по сравнению с мужчинами аналогичного возраста (maбл. 3). Так, у женщин HFnu составляет $28,03 \pm 1,2$ против $19,8 \pm 0,8$ в группе мужчин (p < 0,001). В группе пожилых женщин HF% и VLF% были выше, а LF% ниже, чем в группе пожилых мужчин. Также при оценке относительного вклада в суммарную мощность спектра у пациентов зрелого возраста выявилась достоверное преобладание волн сверхнизких частот (VLF, %) в группе женщин, по сравнению с мужчинами.

Не до конца ясно происхождение некоторых параметров ВРС, в том числе волн сверхнизкой частоты (VLF) [24], которые, по мнению зарубежных авторов, по своей природе близки симпатическим маркерам ВРС. Высказывается предположение, что они отражают гуморально-метаболическое состояние, компонентами которого являются гормональный статус, активность РААС, терморегуляция, уровень физической активности. Наши результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о гуморально-метаболическом происхождении волн. Действительно, хорошо известно, что гормональная перестройка у женщин, сопровождающая уга-

санием репродуктивной функции, сопряжена со сложными нейроэндокринными сдвигами, затрагивающими не только половые железы, но и всю систему гипоталамус-гипофиз-яичники-кора надпочечников-щитовидная железа [10]. Симпатовагальный индекс (LF/HF) был достоверно ниже у женщин пожилого возраста по сравнению с мужчинами аналогичного возраста — $1,98 \pm 0,06$ и $3,24 \pm 0,07$ (p < 0,001) соответственно (maбл. 3).

Данные спектрального анализа также свидетельствуют о превалировании симпатических влияний на сердце у мужчин (LF/HF, LFnu) всех обследуемых групп и большее подавление вагусной активности (HFnu) по сравнению с аналогичными группами женщин. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [25–28]. Нарушение автономной регуляции сердечной деятельности может быть важным звеном в патогенезе развития нарушений ритма сердца, внезапной сердечной смерти и общей сердечно-сосудистой смертности у пациентов обоих полов.

ВЫВОДЫ

- 1. С увеличением возраста в группах пациентов пожилого возраста отмечается более выраженное снижение SDNN по сравнению с мужчинами и женщинами зрелого возраста. Женщины сопоставимого возраста имеют более выраженные вагусные влияния.
- 2. У женщин пожилого возраста выявляется достоверное преобладание в спектре преимущественно в области высокочастотных колебаний (HFnu) по сравнению с мужчинами, что свидетель-

Таблица 3 Средние значения частотных показателей ВСР у обследованных мужчин и женщин с ХСН с учетом возраста $(M\pm m)$

Показатель	1 группа Зрелые мужчины	2 группа Зрелые женщины	3 группа Пожилые мужчины	р	p1	4 группа Пожилые женщины	p	р1	p2
TP	12483,2 ± 24,4 (12201-12607)	12500,9 ± 25,7 (12319-12571	12418,3 ± 33,8 (12319-12546)	_	_	12298,0 ± 160,1 (11040-12617)	<0,05	<0,05	<0,05
VLF	11325,5 ± 127,8 (10041-12228)	11629,9 ± 114,9 (10765-11916)	11011,9 ± 83,3 (10041-11492)	-	-	11467,8 ± 114,4 (9854-11492)	<0,01	<0,01	<0,01
LF	761,3 ± 66,6 (178-1280)	523,6 ± 67,0 (340-1067)	883,3 ± 27,8 (652-1250)	<0,001	<0,001	534,2,7 ± 24,9 (265-713)	<0,001	-	<0,001
HF	220,6 ± 18,3 (51-336)	211,3 ± 18,7 (152–336)	275,4 ± 32,4 (177-354)	-	_	283,9 ± 37,8 (116-522)	<0,05	<0,01	<0,01
HFnu	19,41 ± 0,5 (14,58-22,37)	25,2 ± 0,8 (20,1-30,02)	19,9 ± 0,8 (14,58-23,63)	-	_	28,03 ± 1,2 (21,57-33,13)	<0,001	_	<0,001
LFnu	66,2 ± 1,0 (54,17-73,09)	60,6 ± 1,1 (54,69-66,76)	63,08 ± 0,9 (50,46-70,37)	-	_	56,62 ± 0,8 (48,93-60,51)	<0,001	<0,01	<0,01
LF/HF	3,44 ± 0,09 (3-4,62)	2,44 ± 0,12* (1,93-3,18)	3,24 ± 0,07 (2,61-4,62)	_	<0,05	1,98 ± 0,06 (1,32-2,37)	<0,001	<0,01	<0,001
VLF%	90,7 ± 0,9 (82,3-97,6)	93,1 ± 0,8 (86,56-95,31)	88,7 ± 0,8 (82,30-91,28)	-	_	92,37 ± 0,5 (88,69-96,40)	-	-	<0,01
LF%	6,11 ± 0,54 (1,42-10,36)	4,20 ± 0,54* (2,72-8,58)	7,13 ± 0,23 (5,22-10,36)	<0,05	<0,05	4,31 ± 0,21 (2,12-5,81)	<0,05	<0,01	<0,001
HF%	1,81 ± 0,14 (0,41-2,7)	1,69 ± 0,15 (1,22-2,7)	2,22 ± 0,27 (1,42-2,83)	<0,001	< 0,001	2,29 ± 0,32 (0,93-4,19)	-	<0,001	<0,01

Примечание: p — статистические различия показателей у лиц пожилого и зрелого возраста соответствующего пола, p1 - по сравнению с женщинами зрелого возраста и p2 — по сравнению с группой зрелых мужчин.

ствует об уменьшении парасимпатических влияний на сердце. Симпатовагальный индекс (LF/HF) у женщин зрелого и пожилого возраста достоверно ниже, по сравнению с мужчинами, что свидетельствует о более высоком риске внезапной сердечной смерти и развитии жизнеугрожаемых аритмий среди женщин.

3. У пожилых пациентов с XCH по сравнению с больными зрелого возраста, вне зависимости от пола преобладает гиперсимпатикотония, что указывает на изменения вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической активности, прогрессирующих по мере старения.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность. 2002; (11): 7–11.
- 2. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-XCH. Сердечная недостаточность. 2006; (37): 112–5.
- 3. American Heart Association, (1999) 2000. Heart and stroke statistical update. Dallas (TX): American Heart Association.

- 4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; (19): 116–9.
- 5. Комитет по подготовке текста рекомендаций: Агеев Ф.Т., Артюнов Г.П., Глезер М.Г. и др. Сердечная недостаточность. 2005; (36): 52–78.
- 6. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицина, 2003.
- 7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронический сердечной недостаточности (III пересмотр). Сердечная недостаточность. 2009; 10: 64–106.
- 8. Степура О.Б., Томаева Ф.Э., Гаджиев А.Н. и др. Вариабельность сердечного ритма при ХСН (по материалам XIX—XXII Конгресса европейского общества кардиологов). Российский кардиологический журнал. 2001; 2: 59–61.
- Шальнова С.А. Повышение частоты сердечных сокращений как фактор риска сердечно-сосудистой смертности: от осознания к действию. Приложение к журналу «Сердце» 2006; 1(1): 1–2.
- 10. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Панферова Е.К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными

- факторами у женщин в перименопаузе. Системные гипертензии. 2010; 4: 62-7.
- 11. Mosca L., Hammond G., Mochari-Greenberger H. et al. Fifteen-Year Trends in Awareness of Heart Disease in Women Results of a 2012 American Heart Association National Survey. Circulation. published online February 19, 2013; available at http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/02/19/CIR.0b013e318287cf2f.
- 12. Rossi P., Francés Y., Kingwell B.A., Ahimastos A.A. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. J Hypertens. 2011; 9: 1023–33.
- 13. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваск тер и проф. 2012; 4: 101–4.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Панферова Е.К. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(3): 306–10.
- 15. Vaccarino V., Badimon L., Corti R. etal. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Cardiovas Res. 2011; 90: 9–17.
- 16. Esler M., Rumantir M., Wiesner G. et al. Sympathetic Nervous System and insulin resistance: from obesity to diabetes. Am J Hypert. 2001: 14; 304–9.
- 17. Панферова Е.К. Гендерные особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с метаболическим синдромом. М., 2011.
- 18. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11(1): 53.
- 19. Declaration of Helsinki. World Medical Association— URL: http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm
- Good Epidemiological Practice (GEP): proper conduct in epidemiological research. European Epidemiological Federation URL: http://dundee.ac.ulc/iea/Good Pract.htm.
- 21. Карюхин Э. В. Старение населения: демографические показатели. Клиническая геронтология. 2000; 1: 56–61.
- 22. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. с соавторами. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001; 24: 65–87.
- 23. Virtanen R., Jula A., Kuusela T. etal. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. JHumHypertens. 2003; 17(3): 171–9.
- 24. Колодяжная О.И. Гендерные особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью зрелого и пожилого возраста. Врач-аспирант. 2013; 2 (3): 477–84.
- 25. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И. и соавт. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. Клиническая медицина. 2009; 1: 27–32.

- 26. Арборишвили Г.Н., Я.А. Орлова, В.Ю, Мареев, Ю.Н. Беленков. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4(4): 361.
- 27. Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P. et II. Depressed heart rate variability is anindependent predictor of deadth in patients with chronic heart failure. Randomized Aldactone Evalution Study Investigator. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 709-15.
- 28. Кисляк О.А., Стародубова А.В., Хаутиева Ф.М., Агафонова М.Н., Копелев А.А., Левинзон А.М. Влияние триметазидина МВ на вариабельность сердечного ритма у женщин с избыточной массой тела и ИБС. Проблемы женского здоровья. 2009; 3: 5–12.

References

- 1. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Cardiovascular continuum. Serdechnaja nedostatochnost'. 2002; (11): 7–11.
- Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V. Ju. and others. The prevalence ofchronic heart failurein the European partof the Russian Federation. Data EPOXA-CHF. Serdechnaja nedostatochnost'. 2006; (37): 112–5.
- 3. American Heart Association, (1999) 2000. Heart and stroke statistical update. Dallas (TX): American Heart Association.
- Beleeyev Y.N., Maree V.Yu and others. The firstresults of a national epidemiological study – epidemiological examination of patients with chronic heart failure in actual practice (for uptake) Age-O-CHF. Serdechnaja nedostatochnost'. 2003; (19): 116–9.
- 5. Committee on thedraftingof recommendations: Ageev F.T., Artjunov G.P., Glezer M.G. i dr. Serdechnaja nedostatochnost'. 2005; (36): 52–78.
- 6. Oganov R.G. Risk factors and preventionof cardiovascular disease. M.: Medicina, 2003.
- 7. National guidelines GFCF and PRAs for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (III revision). Serdechnaja nedostatochnost'. 2009; 10: 64–106.
- Stepura O.B., Tomaeva F.Je., Gadzhiev A.N. i dr. Heart rate variabilityin chronic heart failure (based on XIX-XXII Congressof the European Society of Cardiology). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2001; 2: 59-61.
- 9. Shal'nova S.A. Increases in heart rateas a risk factor of cardiovascular mortality: from awareness to action. Annex to the magazine «Serdce» 2006; 1(1): 1–2.
- Podzolkov V.I., Bragina A.E., Panferova E.K. The state of the vegetative status and its relationship with humoral factors in perimenopausal women. Sistemnye gipertenzii. 2010; 4: 62-7.
- Mosca L., Hammond G., Mochari-Greenberger H. et al. Fifteen-Year Trends in Awareness of Heart Disease in Women Results of a 2012 American Heart Association National Survey. Circulation. published online February 19, 2013;

- available at http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/02/19/CIR.0b013e318287cf2f.
- 12. Rossi P., Francés Y., Kingwell B.A., Ahimastos A.A. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. J Hypertens. 2011; 9: 1023–33.
- 13. Oganov R.G., Maslennikova Q.Ya. Gender differencesin cardiovascular disease. 2012; 4: 101–4.
- 14. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Ju.N., Panferova E.K. Gender characteristics of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension. Racional farmakoterapija v kardiologii. 2010; 6(3): 306–10.
- 15. Vaccarino V., Badimon L., Corti R. et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Cardiovas Res. 2011; 90: 9–17.
- 16. Esler M., Rumantir M., Wiesner G. et al. Sympathetic Nervous System and insulin resistance: from obesity to diabetes. Am J Hypert. 2001: 14; 304–9.
- 17. Panferova E.K. Gender features of autonomic regulation of the cardiovascular system with the metabolic syndrome. M., 2011.
- 18. National guidelines GFCF and PRAs for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (thirdrevision). Serdechnaja nedostatochnost'. 2010; 11(1): 53.
- 19. Declaration of Helsinki. World Medical Association— URL: http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm
- 20. Good Epidemiological Practice (GEP): proper conduct in epidemiological research. European Epidemiological FederationURL: http://dundee.ac.ulc/iea/Good Pract.htm.

- 21. Karjuhin Je. V. Population aging: demographic indicators. Klinicheskaja gerontologija. 2000; 1: 56–61.
- 22. Baevskij R.M., Ivanov G.G., Chirejkin JI.B. coauth. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (quidelines). Vestnik aritmologii 2001; 24: 65–87.
- 23. Virtanen R., Jula A., Kuusela T. et al. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. J Hum Hypertens. 2003; 17(3): 171–9.
- 24. Kolodjazhnaja O.I.Gender features ofheart rate variability in patients with chronic heart failure of mature-aged and elderly. Vrach-aspirant. 2013; 2 (3): 477–84.
- 25. Novikova D.S., Popkova T.V., Markelova E.I. coaut. The clinical significance of heart rate variability. Klinicheskaja medicina. 2009; 1: 27–32.
- 26. Arborishvili G.N., Ja.A. Orlova, V.Ju. Mareev, Ju.N. Belenkov. Prognostic role of heart rate variability in patients with chronic heart failure. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2005; 4(4): 361.
- 27. Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P. et ll. Depressed heart rate variability is anindependent predictor of deadth in patients with chronic heart failure. Randomized Aldactone Evalution Study Investigator. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 709-15.
- 28. Kisljak O.A., Starodubova A.V., Hautieva F.M., Agafonova M.N., Kopelev A.A., Levinzon A.M. Effect of trimetazidine MB on heart rate variability in women with overweight and CHD. Problems of women health. 2009: 3: 5–12.

Статья поступила 20.12.2014. Принята к печати 15.03.2015.

ТОЛЩИНА ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА И СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

О.В.Листопад¹, Е.А.Баженова^{1,2}, В.А.Ионин¹, А.В.Соболева^{1,2}, Е.И.Баранова^{1,2}

- ¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить толщину эпикардиального жира (T9Ж) и показатели жесткости сосудистой стенки у больных абдоминальным ожирением (AO). **Пациенты и методы.** Обследовано 222 человека в возрасте от 25 до 57 лет: 156 пациентов с абдоминальным ожирением (IDF, 2005) и 66 человек с нормальной окружностью талии. Определяли антропометрические показатели, артериальное давление, уровень глюкозы плазмы крови, показатели липидного спектра. T9Ж измеряли эхокардиографическим методом на аппарате GE Vivid 7 Dimension. Для оценки жесткости сосудистой стенки определяли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), сердечно-подколенный сосудистый индекс (kCAVI) и каротидно-феморальную скорость распространения пульсовой волны (PWV) сфигмометром $VaSera\ VS-1500N$. **Результаты.** T9Ж у женщин и мужчин с AO больше, чем у женщин и мужчин без AO (женщины: $4,03\pm0,10$ мм и $1,75\pm0,07$ мм соответственно; p<0,0001; мужчины: $4,10\pm0,13$ мм и $2,06\pm0,12$ мм соответственно; p<0,0001). Показатель PWV у женщин и мужчин CAVI и CAVI у женщин CAVI и женщин CAVI у женщин CAVI у женщин CAVI и CAVI у женщин CAVI у женщин CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и женщин CAVI и CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и женщин CAVI и CAVI и CAVI и CAVI и CAVI и CAVI у женщин и мужчин CAVI и CAVI и CAVI и CAVI у женщин и различаются.

Ключевые слова: женщины, мужчины, гендерные особенности, абдоминальное ожирение, толщина эпикардиального жира, жесткость сосудистой стенки.

Epicardial fat thickness and vascular stiffness in patients with abdominal obesity: gender features

O.V. Listopad¹, E.A. Bazhenov^{1,2}, V.A. Ionin¹, A.V. Sobolev^{1,2}, E.I. Baranova^{1,2}

- ¹ State Educational Institution of Higher Professional Education «The first St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.
- ² «Federal North-West Medical Research Centre», Saint-Petersburg, Russian Federation

The purpose. To study the thickness of epicardial fat and stiffness of the vascular wall in patients with abdominal obesity (AO). Patients and methods. The study involved 222 people aged 25 to 57 years: 156 patients with abdominal obesity (IDF, 2005) and 66 people with normal waist circumference. Measured anthropometric measures, blood pressure, fasting plasma glucose, lipid profile. Epicardial fat thickness (TEF) was measured by echocardiographic on the unit GE Vivid 7 Dimension. To evaluate the vascular wall stiffness was measured cardio-ankle vascular index (CAVI), cardio-vascular popliteal index (kCAVI) and carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) by sfigmometr VaSera Sun 1500N. The Results. TER in women and men with abdominal obesity more than women and men without AO (women: $4,03 \pm 0,10$ mm and $1,75 \pm 0,07$ mm, respectively; p < 0,0001; men: 4 10 mm and $\pm 0,13$ 2,06 $\pm 0,12$ mm, respectively; p < 0,0001). PWV index in women and men with AO higher than in women and men with a normal waist circumference (women median PWV 7,1 m/s and 6.8 m/s, respectively, p = 0,003; male median PWV 7 6 m/s and 6.8 m/s, respectively; p = 0,001). Indicators CAVI kCAVI and women with AO lower than women without SA (CAVI $6,51 \pm 0,11$ and $7,01 \pm 0,13$, respectively; p = 0,004; kCAVI $6,60 \pm 0,10$, and $7,10 \pm 0,15$, respectively; p = 0,001). Conclusions. TER and PWV in women and men with AO higher than in patients with normal waist circumference. Indicators CAVI and kCAVI, characterizing vascular stiffness in women with AO lower compared with women without AD, and in men with and without AO AO, these figures do not differ.

Key words: women, men, gender-sensitive, abdominal obesity, epicardial fat thickness, stiffness of the vascular wall.

Листопад Ольга Викторовна, научный сотрудник лаборатории ИБС Института сердечно-сосудистых заболеваний. **Адрес:** 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Баженова Елена Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПБГМУ им. И.П.Павлова МЗ РФ. **Адрес:** 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Ионин Валерий Александрович, аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПБГМУ им. И.П.Павлова МЗ РФ. **Адрес:** 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются одной из основных причин смертности населения. В связи с этим не вызывает сомнений актуальность раннего выявления факторов риска, позволяющих прогнозировать возникновение данной патологии. Многочисленные научные исследования направлены на поиск таких предикторов.

В ряде эпидемиологических исследований было установлено, что ожирение и метаболический синдром являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Большое значение в настоящее время придается изучению свойств жировой ткани в зависимости от ее локализации.

Результаты проведенных исследований показали, что висцеральный жир имеет большее прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с подкожным жиром [3, 4]. Именно поэтому в настоящее время является актуальным изучение висцеральной жировой ткани. Некоторые исследователи отмечают потенциальную значимость анатомической близости висцеральной жировой ткани и органамишени, в частности, эпикардиального жира и сердца. Результаты проведенных в последнее время исследований показали, что эпикардиальный жир может влиять на структурные и функциональные параметры сердца. Так, в настоящее время доказано, что толщина эпикардиального жира имеет четкую связь с размерами и массой миокарда левого желудочка, систолической и диастолической функциями левого желудочка, размерами предсердий [5, 6].

Сосуды являются одним из главных органовмишеней, которые поражаются при различных заболеваниях. Поэтому оценка структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки является актуальной современной проблемой. В настоящее время появились и продолжают развиваться методы неинвазивной диагностики состояния сосудистой стенки с помощью определения показателей, характеризующих артериальную жесткость. Фремингемское и Роттердамское исследова-

ния доказали, что увеличение параметров жесткости сосудистой стенки является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности [7, 8]. Полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости этого параметра на субклинической стадии развития заболевания. Однако взаимосвязь между толщиной эпикардиального жира и показателями жесткости сосудистой стенки, а также роль этих параметров в патогенезе развития сердечно-сосудистой патологии остается недостаточно изученной.

Цель настоящего исследования: изучить толщину эпикардиального жира и показатели жесткости сосудистой стенки, их взаимосвязь и гендерные особенности у больных абдоминальным ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе кафедры и клиники факультетской терапии с курсом эндокринологии и клиники ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с 2012 по 2014 гг.

Пациенты

Обследовано 222 человека в возрасте от 25 до 57 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения. Исследуемую группу составили 156 пациентов с абдоминальным ожирением (АО). Наличие АО определялось в соответствии с критериями Международной Федерации Диабета (IDF, 2005) при окружности талии (ОТ) 94 см и более у мужчин и окружности талии 80 см и более у женщин. Наличие метаболического синдрома (МС) определялось в соответствии с критериями Международной Федерации Диабета (IDF, 2005) с учетом наличия АО, уровня глюкозы плазмы крови, показателей артериального давления, уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) и триглицеридов (ТГ).

Критерии невключения. В исследование не включались пациенты, имеющие следующие заболевания: атеросклероз любой локализации, подтвержденный ультразвуковым или ангиографическим методами; ишемическая болезнь сердца,

М ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболева Анна Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории метаболического синдрома ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ, докторант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПБГМУ им. И.П.Павлова МЗ РФ. Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Баранова Елена Ивановна, заместитель директора Института сердечно-сосудистых заболеваний, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПБГМУ им. И.П.Павлова МЗ РФ, зав. лабораторией метаболического синдрома ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ. Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8

фибрилляция предсердий, кардиомиопатии, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность (Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, 2012 год, четвертый пересмотр); острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность, воспалительные заболевания любой локализации в фазе обострения, алкоголизм, наркомания.

Группу сравнения составили 66 человек без AO, сопоставимых по возрасту и полу с больными.

Проводимые исследования. У всех пациентов проводили общий объективный осмотр, измеряли рост и вес для расчета величины индекса массы тела, проводили измерение окружности талии и бедер. Также определяли уровень артериального давления, глюкозы плазмы крови, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, ТГ.

Для оценки жесткости сосудистой стенки измеряли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), сердечно-подколенный сосудистый индекс (kCAVI) и каротидно-феморальную скорость распространения пульсовой волны (PWV) с использованием сфигмометра VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., Ltd).

Толщину эпикардиального жира (ТЭЖ) измеряли при проведении стандартного трансторакального эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) в 2D-режиме в продольной парастернальной позиции перпендикулярно передней стенке правого желудочка в трех сердечных циклах в конце систолы (аппарат GE Vivid 7 Dimension).

Статистическая обработка. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (версия 17.0). Определение типа распределения при анализе данных производилось с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Характеристики выборок представлены в виде средней ± ошибка средней при нормальном распределении и в виде медианы (min — max) при отклонении от нормального распределения. При сравнении данных при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении использовались непараметрические методы статистического анализа (критерий Манна-Уитни). Критерием статисти-

ческой значимости получаемых результатов считали величину p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование показало, что ТЭЖ у больных AO больше, чем у здоровых лиц $(4.05 \pm$ 0.08 мм и 1.77 ± 0.07 мм соответственно; p < 0.0001). Учитывая тот факт, что значительная часть больных АО имела критерии МС, у этой категории пациентов также проанализирована ТЭЖ. В результате анализа выявлено, что ТЭЖ у этих пациентов больше в сравнении с пациентами, имеющими только критерии АО, и здоровыми лицами (МС и AO: $4,29 \pm 0,12$ мм и $3,54 \pm 0,14$ мм соответственно; p = 0,001; МС и здоровые: 4,29 \pm 0,12 мм и $1,77 \pm 0,07$ мм соответственно; p < 0,0001). Результаты сравнительного анализа ТЭЖ в указанных группах обследованных представлены на рис. 1. При этом значимых различий между ТЭЖ у мужчин и женщин в указанных группах не выявлено. Наряду с этим проанализирована ТЭЖ у больных АО с различной величиной ОТ и индексом массы тела. Полученные результаты наглядно продемонстрировали взаимосвязь указанных показателей, а именно: у больных АО с большей величиной ОТ и более высоким индексом массы тела ТЭЖ статистически значимо больше. Результаты проведенного анализа проиллюстрированы на рис. 2 и 3.

Также проведен сравнительный анализ показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, у женщин и мужчин с АО и нормальной

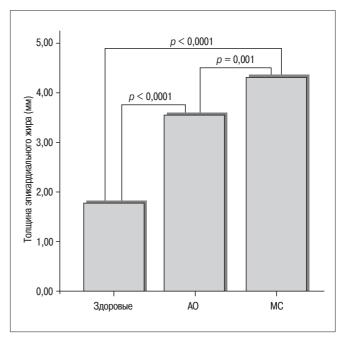


Рисунок 1. Толщина эпикардиального жира у пациентов с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и у здоровых лиц

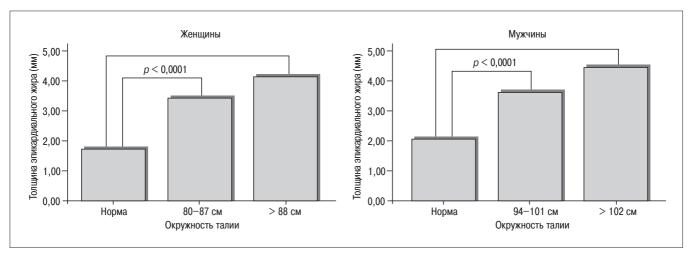


Рисунок 2. Толщина эпикардиального жира и окружность талии

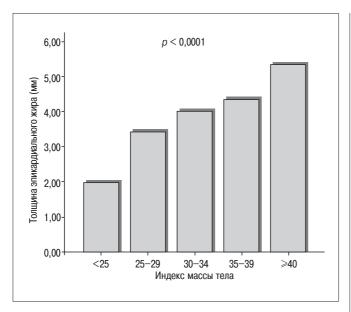


Рисунок 3. Толщина эпикардиального жира и индекс массы тела

ОТ. Установлено, что у мужчин с АО показатели жесткости сосудистой стенки выше, чем у женщин с наличием AO (CAVI 7,18 \pm 0,16 и 6,51 \pm 0,11 соответственно; p = 0.002; kCAVI 7,37 \pm 0,17 и 6,60 \pm 0,10 соответственно; p < 0,0001; медиана PWV 7,6 (5,3-18,5) м/с и 7,1 (4,6-16,0) м/с соответственно; p = 0.04). Статистически значимых различий между показателями жесткости сосудистой стенки у мужчин и женщин с нормальной ОТ не выявлено (p > 0.05). Вместе с тем установлено, что показатели CAVI и kCAVI у женщин с АО ниже, чем у женщин с нормальной ОТ (CAVI 6,51 \pm 0,11 и 7,01 \pm 0.13, cootbetctbehho; p = 0.004; kCAVI 6.60 ± 0.10 и 7,10 \pm 0,15 соответственно; p = 0,01). При этом значимых различий между аналогичными показателями у мужчин с AO и без AO не выявлено (CAVI $7,18 \pm 0,16$ и $7,08 \pm 0,16$ соответственно; p = 0,7; kCAVI 7,37 \pm 0,17 и 6,91 \pm 0,21 соответственно; p = 0,1). Учитывая выявленные гендерные особенности показателей CAVI и kCAVI у женщин с AO, проанализирована величина данных показателей у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе. Значимых различий между показателями CAVI и kCAVI в указанных группах не выявлено. Показатель PWV у женщин и мужчин с AO выше, чем у женщин и мужчин без АО (у женщин медиана PWV 7,1 (4,6-16,0) м/с и 6,8 (5,4-9,0) м/с соответственно; p = 0.003; у мужчин медиана PWV 7,6 (5,3-18,5) м/с и 6,8 (5,4-9,2) м/с соответственно; p = 0.001). Учитывая неоднозначность полученных результатов, а также тот факт, что наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на сосудистую жесткость, по литературным данным, являются возраст и артериальное давление, проведен сравнительный анализ этих показателей у мужчин и женщин с АО. Значимых различий между возрастом и уровнем артериального давления у мужчин и женщин с АО не выявлено. Результаты сравнительного анализа различных показателей у мужчин и женщин с АО и без АО суммированы в табл. 1. При проведении корреляционного анализа также выявлены гендерные различия. Выявлена слабая положительная корреляционная связь между ТЭЖ и PWV у мужчин с АО (r = 0.290; p = 0.04), y женщин с АО корреляция между аналогичными показателями отсутствует (r = 0.094; p = 0.4). Корреляционные связи между ТЭЖ и показателями CAVI и kCAVI у мужчин и женщин с АО не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, продуцирующим большое количество адипоцито-

Таблица 1 Сравнительная характеристика исследованных показателей у мужчин и женщин с абдоминальным ожирением и нормальной окружностью талии

		Мужчины					
Показатель	AO (55 чел.)	без АО (26 чел.)	р	АО (101 чел.)	без АО (40 чел.)	р	P ₁
Возраст, лет, <i>M</i> ± <i>m</i>	43,9 ± 1,0	37,7 ± 1,8	0,001	45.8 ± 0.7	40,4 ± 1,2	<0,0001	0,2
АД сист., мм рт. ст., $M \pm m$	144,5 ± 3,0	127,7 ± 1,5	0,0001	143,6 ± 2,6	118,0 ± 1,5	<0,0001	0,8
АД диаст., мм рт. ст., $M \pm m$	91,6 ± 1,8	78,5 ± 1,0	0,0001	90,0 ± 1,4	74,5 ± 1,2	<0,0001	0,5
Давность АГ, лет медиана (min-max)	5 (0-30)	_		5 (0-20)	_		0,4
Окружность талии, см, $M \pm m$	105,7 ± 1,5	83,6 ± 1,4	0,0001	104,1 ± 1,6	$73,2 \pm 0,7$	<0,0001	0,5
Индекс массы тела, кг/м 2 , $M \pm m$	$30,5 \pm 0,6$	24,0 ± 0,5	<0,0001	$33,4 \pm 0,7$	21,3 ± 0,4	<0,0001	0,002
ТЭЖ, мм, <i>M</i> ± <i>m</i>	$4,10 \pm 0,13$	$2,06 \pm 0,12$	<0,0001	4,03 ± 0,10	1,75 ± 0,07	<0,0001	0,3
PWV, м/с медиана (min-max)	7,6 (5,3-18,5)	6,8 (5,4-9,2)	0,001	7,1 (4,6-16,0)	6,8 (5,4-9,0)	0,003	0,05
CAVI, $M \pm m$	$7,18 \pm 0,16$	$7,08 \pm 0,16$	0,7	6,51 ± 0,11	$7,01 \pm 0,13$	0,004	0,002
kCAVI, $M \pm m$	$7,37 \pm 0,17$	6,91 ± 0,21	0,1	$6,60 \pm 0,10$	$7,10 \pm 0,15$	0,01	<0,0001

Примечание: p — значимость статистического различия в группах исследованных без и с абдоминальным ожирением; p_1 - между мужчинами и женщинами с AO.

кинов и провоспалительных факторов, которые играют определяющую роль в патогенезе сердечнососудистых заболеваний у больных АО [9]. Однако взаимосвязь висцеральной жировой ткани и изменений, возникающих в органах-мишенях, остается недостаточно изученной. Многочисленные исследования посвящены изучению свойств висцерального жира в зависимости от его локализации. В частности, в настоящее время активно изучается роль эпикардиального жира в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудистой стенки. Результаты проведенных исследований продемонстрировали наличие связи между ТЭЖ и такими параметрами сердца, как размер и индекс массы миокарда левого желудочка, систолическая и диастолическая функции левого желудочка, диаметр предсердий. Менее изучена роль эпикардиального жира в развитии ремоделирования сосудистой стенки. Одним из параметров, отражающим ремоделирование сосудистой стенки, является артериальная жесткость.

Изучена ТЭЖ у больных АО и связь этого параметра с различными показателями, характеризующими жесткость сосудистой стенки. Установлено, что ТЭЖ у мужчин и женщин с АО больше, чем у здоровых. При этом ТЭЖ у больных АО, имеющих критерии МС, больше в сравнении с больными, имеющими только критерии АО. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными [10].

В результате анализа показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, получены не-

однозначные данные. Каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны у больных АО вне зависимости от пола выше, чем аналогичный показатель у лиц с нормальной ОТ, что согласуется с результатами многочисленных научных исследований [11, 12]. Вместе с тем, выявлены гендерные различия между параметрами, характеризующими жесткость сосудистой стенки, у больных АО. Мужчины с АО имеют более высокие показатели жесткости сосудистой стенки по сравнению с женщинами, страдающими АО. Показатели CAVI и kCAVI у женщин с АО ниже, чем у женщин с нормальной ОТ. При этом значимых различий между аналогичными показателями у мужчин с АО и без АО не выявлено. Литературные данные, основанные на изучении таких параметров жесткости, как сердечно-лодыжечный и сердечно-подколенный сосудистый индексы у больных АО и МС, противоречивы [13, 14] и подтверждают тот факт, что роль данных показателей артериальной жесткости в развитии и прогнозировании возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является недостаточно изученной.

Отчасти противоречивость полученных результатов можно объяснить принципиальными различиями, лежащими в основе методов определения изучаемых показателей сосудистой жесткости. Предполагается, что показатели CAVI и kCAVI позволяют оценить истинную жесткость артериальной стенки, обусловленную ее морфологическими изменениями, так как в процессе их определения нивелируется влияние внутреннего

растягивающего давления на сосудистую стенку. При этом в ряде исследований было показано, что на величину PWV значительное влияние оказывают такие факторы, как уровень артериального давления, возраст и сосудистый тонус. В нашем исследовании больные АО были несколько старше и имели более высокий уровень артериального давления по сравнению с пациентами без АО, что может обусловливать более высокую скорость распространения пульсовой волны у больных АО, в то же время не оказывая влияния на показатели CAVI и kCAVI. Учитывая выявленные гендерные особенности показателей CAVI и kCAVI у женщин с АО, проанализирована величина данных показателей у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе. Несмотря на отсутствие статистической значимости различий, следует отметить тенденцию к наличию более низких показателей CAVI и kCAVI у женщин репродуктивного возраста в сравнении с женщинами в постменопаузе (CAVI $6,53 \pm 0,12$ и $6,70 \pm 0,21$ соответственно; p = 0.5; kCAVI 6.54 ± 0.11 и 6.85 ± 0.19 соответственно; p = 0,1). Учитывая, что женщин репродуктивного возраста было значительно больше, чем женщин в периоде постменопаузы, возможно, именно этот фактор повлиял на полученные результаты. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований с включением большего количества женщин с АО и анализом гормонального статуса с целью изучения влияния женских половых гормонов на показатели жесткости сосудистой стенки.

ВЫВОДЫ

- 1. ТЭЖ у мужчин и женщин с AO больше, чем у мужчин и женщин с нормальной ОТ.
- 2. Каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны у мужчин и женщин с AO больше, чем у мужчин и женщин без AO.
- 3. Показатели жесткости сосудистой стенки (PWV, CAVI, KCAVI) у мужчин с АО выше, чем у женщин с АО.
- 4. Сердечно-лодыжечный и сердечно-подколенный сосудистые индексы, характеризующие сосудистую жесткость, у мужчин с АО не отличаются от аналогичных показателей у мужчин не имеющих этой патологии.
- 5. Сердечно-лодыжечный и сердечно-подколенный сосудистые индексы у женщин с АО ниже, чем у женщин с нормальной ОТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Mottillo S., Filion Kristian B., et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 56 (14).
- Félix-Redondo F., Grau M., et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. BMC Public Health. 2013; 13: 542.
- 3. Hamid J., Hafidah Z., et al. The Association between Visceral Fat and Blood Pressure in Adults. Health and the Environment Journal. 2011; 2: 215.
- 4. Prado C., Vasconcelos G., et al. Evaluation of Visceral and Subcutaneous Fat by Ultrasound and Its Relationship with Clinical and Metabolic Parameters of Insulin Resistance and Subclinical Atherosclerosis. Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases. 2012; 2:63–9.
- 5 Iacobellis G., Leonetti F., Singh N., et al. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. International Journal of Cardiology. 2007; 115(2): 272–3.
- Park H., Choi S., et al. Association of epicardial fat with left ventricular diastolic function in subjects with metabolic syndrome: assessment using 2-dimensional echocardiography. BMC Cardiovascular Disorders. 2014; 14: 3.
- 7. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010; 121: 505–11.
- 8. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation. 2006; 113: 657–63.
- 9. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и соавторы. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2009; 15(3): 309–13.
- 10. Yorgun H., Canpolat U., Hazirolan T., et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. International Journal of Cardiology. 2013; 165 (2): 308–13
- 11. Kim B.J., Kim B.S., Kang J.H. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. International Journal of Cardiology. 2013; 167 (5): 2234–8.
- Choi T., Ahmadi N., Sourayanezhad S,et al. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013; 229 (1): 118–23.
- 13. Corden B., Keenan N.G., de Marvao A.S., et al. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age. Hypertension. 2013; 61(6): 1322-7.
- 14. Nordstrand N., Gjevestad E., Dinh K.N., et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. BMC Cardiovasc Disord. 2011; 11: 7.

References

- Mottillo S., Filion Kristian B., et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 56 (14).
- Félix-Redondo F., Grau M., et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. BMC Public Health. 2013; 13: 542.
- 3. Hamid J., Hafidah Z., et al. The Association between Visceral Fat and Blood Pressure in Adults. Health and the Environment Journal. 2011; 2: 215.
- Prado C., Vasconcelos G., et al. Evaluation of Visceral and Subcutaneous Fat by Ultrasound and Its Relationship with Clinical and Metabolic Parameters of Insulin Resistance and Subclinical Atherosclerosis. Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases. 2012; 2: 63–9.
- Iacobellis G., Leonetti F., Singh N., et al. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. International Journal of Cardiology. 2007; 115(2): 272-3.
- Park H., Choi S., et al. Association of epicardial fat with left ventricular diastolic function in subjects with metabolic syndrome: assessment using 2-dimensional echocardiography. BMC Cardiovascular Disorders. 2014; 14: 3.
- 7. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., et al. Arterial stiffness

- and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010; 121: 505–11.
- Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation. 2006; 113: 657–63.
- 9. Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V., et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity. Arterial hypertension. 2009; 15(3): 309–13.
- Yorgun H., Canpolat U., Hazirolan T., et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. International Journal of Cardiology. 2013; 165 (2): 308-13.
- 11. Kim B.J., Kim B.S., Kang J.H. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. International Journal of Cardiology. 2013; 167 (5): 2234–8.
- 12. Choi T., Ahmadi N., Sourayanezhad S, et al. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013; 229 (1): 118–23.
- 13. Corden B., Keenan N.G., de Marvao A.S., et al. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age. Hypertension. 2013; 61(6): 1322-7.
- Nordstrand N., Gjevestad E., Dinh K.N., et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. BMC Cardiovasc Disord. 2011; 11: 7.

Статья поступила 15.12.2014. Принята к печати 10.03.2015.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, О.В. Еремина, Е.Ю. Можейко, Д.С. Каскаева, Н.М. Потылицина ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Цель. Изучение особенностей когнитивных нарушений у больных разного пола после операции коронарного шунтирования. Пациенты и методы. Исследование проведено на базе ФГБУ ФЦССХ (г. Красноярск). Обследовано 68 пациентов с диагнозом ИБС: 34 женщины (средний возраст 62.3 ± 1.1 года) и 34 мужчины (средний возраст 61.0 ± 0.8 года). Пациентам проводилось общесоматическое обследование, применялись методы функциональной диагностики (Эхо-КГ), неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование в 3 этапа: до оперативного лечения, на 8-10-е сутки после операции КШ и через 6 месяцев после КШ. Результаты. Через 8—10 дней после операции отмечено нарастание выраженности когнитивных нарушений в виде колебания уровня непосредственного воспроизведения, ухудшение отсроченного воспроизведения на фоне дефицита внимания и замедления темпа психической деятельности. У мужчин отмечали более низкие значения. Через 6 мес после КШ выявлено улучшение по нескольким нейропсихологическим шкалам. У мужчин: при оценке запоминания общего количества слов, при исследовании семантической речевой активности и при исследовании внимания по таблицам Шульте. Уровень когнитивных нарушений остался сниженным в соответствии с тестами MMSE и FAB и не вернулся к исходному. У женщин восстановление когнитивных функций было более заметным. Отмечались сдвиги по шкалам на слуховое и зрительное запоминание слов и непосредственное воспроизведение, а также при оценке семантической речевой активности, исследовании внимания по таблицам Шульте; уровень когнитивных функций по шкалам MMSE, FAB вернулся к исходному уровню. Заключение. Мужской пол можно рассматривать как дополнительный фактор риска ПОКД. По видимому, этой категории больных должна быть проведена тщательная коррекция других сосудистых факторов риска и более усиленная профилактика когнитивных нарушений.

Ключевые слова: операции на коронарных артериях, мужчины, женщины.

Assessing the impact of gender differences for postoperative cognitive dysfunction

M.M. Petrova, S.V. Prokopenko, O.V. Eremina, E.J. Mozheyko, D.S. Kaskaeva, N.M. Potylitsina Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

Objective: The study of cognitive impairment in patients with different sex after coronary bypass surgery. Patients and methods. The study was conducted on the basis of Federal Center of Cardio -vascular surgery (Krasnoyarsk). A total of 68 patients diagnosed with coronary artery disease: 34 women (mean age $62,3\pm1,1$ years) and 34 men (mean age $61,0\pm0,8$ years). Patients were somatic examination methods were used for functional diagnostics (echocardiography), neurologic examination, neuropsychological testing in three stages: before surgery, 8-10 days after CABG and 6 months after CABG. The Results. 8-10 days after the operation noted the growth of cognitive impairment in the form of fluctuations in the level and direct playback, the deterioration of delayed recall on the background of attention deficit and slowing of mental activity. Men have lower values. 6 months after CABG demonstrated improvement on several neuropsychological scales. In men: remembering when assessing the total number of words in the study of semantic speech activity and attention in the study of the tables Schulte. Level of cognitive impairment was reduced in accordance with the tests MMSE and FAB and has not returned to initial. In women, the restoration of cognitive function was more pronounced. There have been shifts in the scales on the auditory and visual memorizing words and immediate playback, as well as in the evaluation of semantic speech activity, the study focus on the tables Schulte; level of cognitive function on scales MMSE, FAB returned to the initial level. Conclusion. Male sex can be considered as an additional risk factor for postoperative cognitive dysfunction. Apparently, these patients must be thoroughly correction of other vascular risk factors and more enhanced prevention of cognitive impairment.

Key words: coronary artery bypass surgery, men, women.

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и 3ОЖ с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 1.

Прокопенко Семен Владимирович, д.м.н., зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 1.

Еремина Оксана Васильевна, к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 1.

Можейко Елена Юрьевна, д.м.н., доцент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, руководитель кабинета профилактики инсульта, диагностики когнитивных нарушений СКЦ ФМБА России. **Адрес:** 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 1.

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных симптомов неврологических заболеваний. Наиболее тяжелым видом когнитивных расстройств является деменция, которая характеризуется наступлением дезадаптации в повседневной жизни. Недементные когнитивные нарушения разделяют на легкие и умеренные. К умеренным относят расстройства, явно выходящие за рамки возрастной нормы и способные вызвать трудности при осуществлении сложных видов деятельности [1, 2].

Основной причиной смертности населения остаются сердечно-сосудистые заболевания. ИБС и цереброваскулярная болезнь являются основными причинами смертности в России: среди мужчин 25-64 лет -74,9%, среди женщин -72,2%. Вместе с тем, существуют региональные различия этого показателя [2, 3]. Лечение ишемической болезни сердца за последние годы стало более эффективным, больным стали более доступны высокоэффективные лекарственные препараты. Это отразилось на повышении качества и продолжительности жизни пациентов.

Операция коронарного шунтирования (КШ) – один из наиболее радикальных способов лечения ишемической болезни сердца. Однако использование искусственного кровообращения (ИК) при кардиохирургических вмешательствах довольно часто (от 5,6 до 90%) является причиной развития нейропсихологических осложнений [3, 4, 5]. Проведение КШ, особенно с использованием ИК, тоже ассоциируется с закономерно развивающимися осложнениями, в том числе - когнитивными нарушениями (краткосрочной и долговременной памяти, концентрации внимания, мыслительной способности). В течение последних десятилетий совершенствование технологий в кардиохирургии привело к значительному снижению тяжелых периоперационных осложнений и смертности [4-7]. В то же время, повышение безопасности кардиохирургических вмешательств позволило продлить жизнь пациентам, что обусловило увеличение возраста больных, получающих операции КШ. В этом случае возраст стал важным фактором риска периоперационных осложнений [8-11]. Когнитивные нарушения в послеоперационном периоде были зарегистрированы в подавляющем большинстве нейропсихологических исследований у пациентов, перенесших коронарное шунтирование или операции на открытом сердце [11, 12, 13]. Согласно данным статистики, нарушения когнитивных функций после КШ составляют 12-79% [14, 15].

Гендерные аспекты когнитивных нарушений изучены недостаточно. Так, когнитивные нарушения нейродегенеративной природы чаще встречаются у женщин. Фактором риска сосудистых когнитивных нарушений и сосудистой деменции является мужской пол (при сопоставлении групп до 75 лет). Постоперационная когнитивная дисфункция может быть отнесена к вариантам сосудистых когнитивных нарушений. Это значит, что мужской пол может быть дополнительным фактором риска развития послеоперационных когнитивных дисфункций (ПОКД).

Целью нашего исследования было изучение особенностей когнитивных нарушений у больных разного пола после операции коронарного шунтирования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ ФЦССХ (г. Красноярск) обследовано 68 пациентов с диагнозом ИБС. В первой группе 34 женщины (средний возраст составил 62,3 \pm 1,1), во второй группе 34 мужчины (средний возраст составил 61.0 ± 0.8). Всем пациентам проводилось обследование в 3 этапа: 1 этап – до оперативного лечения, 2 этап — на 8-10-е сутки после операции КШ, 3 этап – через 6 месяцев после КШ. На каждом этапе проводилось общесоматическое обследование; методы функциональной диагностики (Эхо-КГ), неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование.

Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра. Когнитивный дефицит выявляли по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), согласно которой количество баллов ниже 28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB), теста рисования часов, исследования умственной работоспособности и

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каскаева Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск,

Потылицина Наталья Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела и клинического ухода Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

психического темпа (таблицы Шульте), непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала, теста ассоциаций (семантическая речевая активность). Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Критерии включения в исследование: возраст до 70 лет, планируемое коронарное шунтирование, согласие пациента на проведение исследования.

Критерии невключения: пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, онкопатологией, при сочетании ИБС с клапанными пороками сердца, с сахарным диабетом любого типа, фибрилляцией предсердий, стенооклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий, эпизодами острого нарушения мозгового кровообращенияв анамнезе. Также в исследование не включали пациентов с показателями перед операцией по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) менее 24 и/или менее 11 баллов по батарее тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB). Всем пациентам выполняли операцию КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили с использованием комбинированной эндотрахеальной анестезии (диприван, фентанил, севофлюран). Операция проходила в условиях нормотермии. Во время операции осуществлялся инвазивный контроль гемодинамики, эпизолы гипотонии не отмечались.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Russia). При сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок — критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Качественные переменные анализировали с помощью критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность ИК у мужчин составила $81,5\pm 5,27$ мин, время пережатия аорты $-45,2\pm 3,6$ мин., у женщин время ИК составило $80,4\pm 5,1$ мин, время пережатия аорты $-44,8\pm 4,2$ (p>0,05) (maбл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, достоверных различий по возрасту, продолжительности ИК не выявлено. Группы не имели статистически значимых различий по риску сердечно-сосудистых событий по шкале EuroSCORE. При этом в группе мужчин отмечалось большее количество курящих пациентов, более длительный анамнез ИБС. В группе женщин отмечался более длительный анамнез артериальной гипертензии.

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов при дуплексном сканировании

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов обеих групп

Параметры Мужчины Женшины p Возраст, годы 61.0 ± 0.87 $62,3 \pm 1,1$ >0,05 Длительность ИБС, годы 3.6 ± 0.37 2.6 ± 0.33 0,001 Число пациентов с инфарктом в анамнезе, абс. (%) 30 (88) 22 (64,7) Число пациентов с различным ФК по NYHA, абс. (%) 18 (52,9) 17 (50) 17 (50) Ш 16 (47,1) Число курящих пациентов, n (%) 25 (73) 0.001 Длительность ГБ, лет 5.7 ± 0.60 $6,9 \pm 0,39$ Число пациентов с ожирением, n (%) 8 (23,5) 11 (32,3) ИМТ. $K\Gamma/M^2$ 35.2 ± 0.43 35.8 ± 0.39 >0.05 Число пациентов с ГЛЖ, п (%) 26 (76,4) 25 (73,5) ЛПНП, ммоль/л $6,1 \pm 0,1$ $6,2 \pm 0,15$ >0,05 Число пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий Стеноз 0-30% 15 (44,1) 21(61,7) Стеноз 30-50% 19 (55,8) 13 (38,2) **EuroSCORE** 2.7 ± 0.30 2.6 ± 0.29 >0.05

брахиоцефальных артерий выявлены признаки атеросклероза без гемодинамически значимых изменений (см. *табл.* 1).

При исследовании показателей центральной гемодинамики (Эхо-КГ) у мужчин и женщин прослеживается схожая направленность изменений показателей УО (ударный объем) и ФВ (фракция выброса) левого желудочка в раннем и послеоперационном периоде, а также через 6 месяцев. В раннем послеоперационном периоде происходит достоверное снижение УО, ФВ, что мы связываем с послеоперационной хирургической «травмой» и следствием применения искусственного кровообращения. Однако, в этих группах через 6 месяцев мы увидели процессы улучшения показателей УО и ФВ, вероятно, связанные с улучшением коронарного кровотока и уменьшением влияния послеоперационной хирургической «травмы» (табл. 2).

На 1 этапе при неврологическом осмотре были выявлены изменения у большинства включенных в исследование пациентов. Жалобы на снижение памяти выявлены у 48% женщин, у 51% мужчин. Снижение работоспособности и субъективное ощущение общей слабости выявлены у 58% женщин и у 72% мужчин, головокружение, нарушение равновесия, шаткость походки встречались у 5,8% лиц женского пола, у 4,8% лиц мужского пола. Эти явления сопровождались хотя и легкими, но достаточно стойкими объективными неврологическими расстройствами в виде оживления сухожильных рефлексов, дискоординаторных явлений, симптомов орального автоматизма.

Диагноз наличия когнитивного дефицита ставили пациентам, у которых по результатам тестирования отмечалось снижение показателей на 20% от нормы в 2 и более тестах. Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде страдали больше. До операции когнитивные нарушения у мужчин были выявлены в 55,8% случаев (19/34). У женщин когнитивные нарушения выявлены в

41,2% случаев (14/34). Нейропсихологическое тестирование, проведенное на 8-10-е сутки после операции, выявило наличие признаков ПОКД у 85,2% мужчин (29/34). В группе женщин когнитивные нарушения на 8-10-е сутки после операции выявлены у 76,4% (26/34). По данным исследования когнитивной сферы, выраженность когнитивных нарушений до операции по суммарным шкалам MMSE, FAB оказалась достоверно выше у мужчин: $27,0 \pm 0,32$ и $15,7 \pm 0,15$ балла, чем у женщин: 28.4 ± 0.16 и 16.2 ± 0.18 балла (p = 0.001) соответственно. При оценкие непосредственного воспроизведения в тесте на запоминание 10 слов показатели у мужчин составили 5.3 ± 0.17 балла, у женщин 5,6 \pm 0,27 балла (p < 0,001). При исследовании речевой семантической активности количество слов у мужчин составило 16,8 ± 0,42 балла, у женщин 17,6 \pm 0,45 балла (p < 0,001). При оценке внимания с использованием таблиц Шульте у мужчин отмечались большие затраты времени на выполнение задания -53.0 ± 2.02 с. У женщин этот показатель составил соответственно 45,5 ± 1,26 с (p < 0.001) (см. табл. 2).

Как следует из представленной таблицы, через 8—10 дней после операции у мужчин и женщин отмечено нарастание выраженности когнитивных нарушений в виде колебания уровня непосредственного воспроизведения, ухудшение отсроченного воспроизведения на фоне дефицита внимания и замедления темпа психической деятельности, т.е. признаки подкорковой, подкорково-лобной когнитивной дисфункции.

При сравнении показателей когнитивного статуса мужчин и женщин на 8-10-е сутки после КШ у мужчин отмечались достоверно более низкие значения по тестам «непосредственное воспроизведение при исследовании на запоминание 10 слов» — 4.8 ± 0.12 против 5.4 ± 0.2 балла у женщин (p < 0.001), при запоминании общего количества слов в 5 попытках у мужчин составило 30.8 ± 0.7

Таблица 2 Результаты эхокардиографического обследования до и после оперативного лечения

Показатель		Группы наблюдения ($n=68$)									
(единица		Мужчины		Женщины							
измерения)	До операции	8-10-е сутки после КШ	через 6 месяцев после КШ	До операции	8-10-е сутки после КШ	через 6 месяцев после КШ					
УО (см)	58,4 ± 2,5	53,2 ± 1,7	64,1±1,8	58,8±2,6	54,1±1,5	63,9±1,5					
	p = 0	,048	p < 0,001	p = 0.050		p < 0,001					
ФВ (%)	50,9 ± 1,3	48,9 ± 1,0	57,6 ± 1,1	50,1±1,3	$48,2 \pm 0,95$	57,3 ± 1,04					
p = 0		,018	p < 0,001	р	= 0,002	p < 0,001					

Таблица 3 Динамика показателей когнитивных функций у мужчин и женщин до операции, на $8{-}10$ -е сутки после коронарного шунтирования (в баллах; $M\pm m$)

Нейропсихологический т	гест	Муж	чины	Женщ	<i>p</i> 1	p2		
			8-10-е сутки после КШ	до операции	8-10-е сутки после КШ			
MMSE (баллы)		$27,0 \pm 0,32$	$26,4 \pm 0,29$	28,4 ± 0,16	$27,0 \pm 0,45$	0,001	0,289	
		p < 0	,001	p <	0,001			
FAB (баллы)		15,7 ± 0,13	15,2 ± 0,13	$16,2 \pm 0,18$	15,5 ± 0,12	0,001	0,196	
		p = 0,	021	p <	0,001			
Тест рисования часов (ба	ллы)	8,9 ± 0,1	9,1 ± 0,91	8,9 ± 1,1	8,58 ± 1,07	0,001	0,081	
		p < 0	0,001	p <	0,101			
Проба	1 этап	$5,3 \pm 0,17$	4,8 ± 0,12	$5,6 \pm 0,27$	$5,4 \pm 0,2$	0,001	0,001	
на запоминание		p = 0	,003	p < 0,001				
10 слов	2 этап	$34,5 \pm 0,66$	30.8 ± 0.7	$36,4 \pm 0,37$	$32,3 \pm 0,7$	0,131	0,151	
(баллы)		p < 0,001		p < (0,001			
	3 этап	$5,26 \pm 0,19$	$4,5 \pm 0,16$	4,6 ± 0,12	$4,2 \pm 0,13$	0,213	0,001	
		p < 0	,001	p < 1	0,001			
Зрительное запоминание		4,38 ± 0,11	$3,9 \pm 0,13$	4,6 ± 0,12	$4,2 \pm 0,13$	0,048	0,101	
непосредственное (баллы)	p < 0	,002	p = 0),135			
отсроченное (баллы)		$3,32 \pm 0,13$	2,67 ± 0,11	$3,47 \pm 0,13$	$2,8 \pm 0,13$	0,390	0.645	
		p < 0	0,001	p < 1	0,001			
Тест ассоциации(баллы)		16,8 ± 0,42	$15,0 \pm 0,40$	$17,6 \pm 0,45$	$16,6 \pm 0,51$	0,001	0,001	
		p < 0	0,001	p <	0,001			
Тест Шульте		53,0 ± 2,02	62,6±2,2	45,5±1,26	51,3±1,18	0,001	0,114	
(время, с)		p < 0	0,001	p < 0,001				

Примечание. P1 — показатели различий между мужчинами и женщинами до операции; P2 — показатели различий между мужчинами и женщинами на 8-10-е сутки после операции.

против $32,3\pm0,7$ балла, у женщин -p=0,151; при оценке семантической речевой активности у мужчин составило $15,0\pm0,40$, у женщин $-16,6\pm0,51$ баллов (p<0,001), что может отражать лучшую сохранность вербального интеллекта у женщин и слухоречевой памяти на 8-10-е сутки после КШ.

Повторное исследование когнитивных функций после КШ проведено в катамнезе через 6 месяцев. Результаты представлены в *табл.* 4.

В катамнезе через 6 месяцев было проведено повторное нейропсихологическое тестирование, Эхо-КГ. Оценка динамики когнитивных функций к 6-му месяцу относительно 8–10-х суток после КШ показала улучшение по нескольким нейропсихологическим шкалам как у мужчин, так и у женщин (табл. 4). Это свидетельствует о положительных изменениях в функционировании сердечно-сосудистой системы, улучшении центральной перфузии, а также некотором спонтанном регрессе ПОКД без сопутствующего неврологического лечения. Этот регресс у мужчин отмечался лишь по трем нейроп-

сихологическим шкалам: при оценке запоминания общего количества слов: на 8-10-е сутки после КШ $-30,8\pm0,7$ балла, через 6 месяцев после КШ $-33,7\pm0,7$ балла (p<0,001); при исследовании семантической речевой активности: на 8-10-е сутки после КШ $-15,0\pm0,40$ балла, через 6 месяцев $-15,9\pm0,29$ баллов (p<0,001); при исследовании внимания по таблицам Шульте: на 8-10-е сутки после КШ $-62,6\pm2,2$ с, через 6 месяцев после КШ $-57,7\pm1,26$ с (p<0,001). При этом уровень когнитивных нарушений остался сниженным в соответствии с тестами MMSE иFAB (p>0,5) и не вернулся к исходному.

У женщин восстановление когнитивных функций к 6-му месяцу после КШ было более заметным, при этом отмечались сдвиги в показателях по шкалам на слуховое и зрительное запоминание слов и непосредственное воспроизведение, а также при оценке семантической речевой активности, исследовании внимания по таблицам Шульте; уровень когнитивных функций по шкалам ММЅЕ, FAB вернулся к исходному уровню (см. табл. 4).

Таблица 4 Динамика показателей когнитивных функций у мужчин и женщин на 8-10 сутки, через 6 месяцев после КШ (в баллах; $M\pm m$)

Нейропсихологически	й тест	Муж	нины	Женц	цины	p
		8-10 сутки после КШ	6 месяцев после КШ	8-10 сутки после КШ		
MMSE (баллы)		26,4 ± 0,29	$26,8 \pm 0,19$	$27,0 \pm 0,45$	$28,0 \pm 0,13$	0,001
		p = 0	,139	p <	0,001	
FAB (баллы)		15,2 ± 0,13	15,6 ± 0,11	$15,5 \pm 0,12$	16,0 ± 0,12	0,141
		p = 0	,014	p <	0,001	
Тест рисования часов(б	баллы)	9,1 ± 0,91	9,14 ± 0,12	8,58 ± 1,07	8,8 ± 0,12	0,089
		p = 0	,733	p =	0,29	
Проба	1 этап	4,8 ± 0,12	5,1 ± 0,12	5,7 ± 0,15	$5,8 \pm 0,1$	0,001
на запоминание		p = 0	,078	p =		
10 слов (баллы) 2 этап	2 этап	30.8 ± 0.7	$33,7 \pm 0,7$	$32,3 \pm 0,7$	$35,5 \pm 0,37$	0,165
		p < 0,001		p < 0,001		
	3 этап	4,5 ± 0,16	$5,05 \pm 0,29$	$5,4 \pm 0,2$	$5,47 \pm 0,19$	0,219
		p = 0	,782	p =	0,702	
Зрительное запоминан	ие	$3,9 \pm 0,13$	$4,0 \pm 0,15$	4,2 ± 0,13	$4,7 \pm 0,09$	0,001
непосредственное (бал	лы)	p = 0	,58	p =	0,043	
отсроченное (баллы)		2,67 ± 0,11	2,85 ± 0,12	$2,8 \pm 0,13$	$3,0 \pm 0,12$	0,338
		p = 0	,295	p =	0,28	
Тест ассоциации (балл	ы)	15,0 ± 0,40	15,9 ± 0,29	$16,6 \pm 0,51$	17,1 ± 0,36	0,001
		p < 0	,001	p =	0,28	
Тест Шульте (время,с)		62,6 ± 2,2	57,7 ± 1,26	51,3 ± 1,18	51,9 ± 0,9	0,001
		p < 0	,001	p =	0,055	

При сравнении данных катамнеза у мужчин и женщин выявлены статистически значимые различия в выполнении нейропсихологических тестов: MMSE – у мужчин 26.8 ± 0.19 балла, у женщин 28.0 ± 0.13 балла (p < 0.001); на запоминание 10 слов и непосредственное воспроизведение у мужчин $5,1 \pm 0,12$ балла, у женщин $5,8 \pm 0,8$ балла (p < 0.001); на зрительное запоминание с непосредственным воспроизведением - у мужчин $4,0\pm0,15$ балла, у женщин $4,7\pm0,09$ балла (р < 0,001); при оценке семантической речевой активности — у мужчин 15.9 ± 0.29 балла, у женщин 17,1 \pm 0,36 балла (p < 0,001); при исследовании внимания по таблицам Шульте - у мужчин $57,7 \pm 1,26$ с, у женщин $51,9 \pm 0,9$ сек (p < 0,001) (см. табл. 4).

ВЫВОДЫ

Влияние общей анестезии и операционной травмы на человеческий организм по-прежнему представляет большой научный интерес. Послеоперационная когнитивная дисфункция — расстройство когнитивных функций человека, разви-

вающееся в раннем и сохраняющееся в отдаленном послеоперационном периоде.

Гендерные различия при ПОКД состоят в более выраженном снижении когнитивных способностей на 8—10-е сутки после операции у мужчин. При этом страдают функции слухоречевой памяти, вербальный интеллект. Другой выявленной особенностью является замедление восстановления когнитивных функций, при этом у мужчин уровень дооперационного исходного состояния высших корковых функций не достигается к 6 месяцу наблюдения, в отличие от женщин.

Мужской пол, по данным литературы [8] является фактором риска сосудистых когнитивных нарушений. В соответствии с полученными нами данными, можно рассматривать мужской пол как дополнительный фактор риска ПОКД. По видимому, этой категории больных должна быть проведена тщательная коррекция других сосудистых факторов риска и более усиленная профилактика когнитивных нарушений в виде нейропротективной терапии, выбора метода оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии. Фарматека: медицинский журнал. Руководства и рекомендации для семейных врачей и терапевтов. 2011; 19: 20–8.
- 2. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 36–9.
- 3. Selnes O. A., Gottesman R. F., Grega M.A., Baumgartner W. A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 250–7.
- 4. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Еремина О.В. Артериальная гипертония как фактор риска сосудистой и смешанной деменции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. С. 219.
- 5. Bokeriial. A., GolukhovaE. Z., BreskinaN. Y. etal. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery. Cerebrovasc. Dis. 2007; 23: 50–6.
- 6. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В, Смертина Е.Г., Ганкин М.И., Фурсов А.А., Алексеевич Г.Ю., Можейко Е.Ю., Кузнецова О.О. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования. Врач. 2014; 8: 75–8.
- 7. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2008: 624 c.
- 8. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Артамонова А.И., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Возраст как фактор риска когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Журнал неврологии и психиатрии. 2011; 8: 46–9.
- 9. Шрадер Н.И., Шайвакова В.Л., Лихванцев В.В., Левиков Д.И., Левин О.С. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования. Журнал неврологиии психитрии. 2012; №3. 76—81.
- 10. Штегман О.А., Петрова М.М., Вырва П.В. Гендерные особенности частоты выявления хронической сердечной недостаточности и факторов риска ее возникновения среди амбулаторных пациентов. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(4): 5–10.
- 11. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., Koryagina T.D., KaskaevaD.S., ChernykhT.V., ShvetzovaI.N., BezdenezhnihA.F. Correction of post-stroke cognitive impairmentsusing computer programs. Journal of the Neurological Sciences. 2013; T. 325 (1-2): 148–53.
- 12. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology 2008; 108 (1): 18–30.
- 13. Selnes O.A., Royall R.M., Grega M.A., Borowicz L.M. Jr., Quaskey S., McKhann G.M. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? Arch. Neurol. 2001; 58: 598–604.
- 14. Атрощенко Е.С., Атрощенко И.В. Коронарная болезнь сердца у женщин: специфические аспекты фармакотерапии. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(1): 51–7.

15. Burkhart C.S Can postoperative cognitive dysfunction be avoided? Hosp. Pract (Minneap). 2012; 40: 214–23.

References

- 1. Damulina I.V. Cognitive disorders in vascular diseases of brain: some aspects of diagnostics and treatment. Pharmateka: medical journal. Guidelines and recommendations for family doctors and physician. 2011; 19: 20–8.
- 2. Petrova M.M., Shnayder N.A., Eremina O.V. Characteristics of cognitive disorders in patients with arterial hypertension. Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2008; 7(2): 36–9.
- 3. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 250–7.
- Shnayder N.A., Petrova M.M., Eremina O.V. Arterial hypertension as risk factor of vascular and combined dementia. Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov. 2007: 219.
- 5. Bokeriia L.A., Golukhova E.Z., Breskina N.Y. et al. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery. Cerebrovasc. Dis. 2007; 23: 50–6.
- Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Smertina E.G., Gankin M.I., Fursov A.A., Alekseevich G.Yu., Mozheyko E. Yu., Kuznetsova O.O. The use of citicolinum after heart bypass. Doctor. 2014; 8: 75–8.
- 7. Luriya A.R. Higher cortical functions. SPb: Piter. 2008: 624 p.
- 8. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Artamonova A.I., Syrova I.D., Barbarash O.L. Age as a risk factor of cognitive disorders in patients after heart bypass. Neurology and psychiatry. 2011; 8: 46–9.
- Shrader N.I., Shayvakova V.L., Lihvantsev V.V. Levikov D.I., Levin O.S. Neurological complications of heart bypass. Journal of neurology and psychiatry. 2012; №3. 76–81.
- 10. Shtegman O.A., Petrova M.M., Vyrva P.V. Gender peculiarities of frequency of chronic heart failure and risk factors in ambulatory patients. Problems of women health. 2013; 8(4): 5–10.
- Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., Koryagina T.D., Kaskaeva D.S., Chernykh T.V., Shvetzova I.N., Bezdenezhnih A.F. Corrtction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. Journal of the Neurological Sciences. 2013; T. 325 (1-2): 148–53.
- 12. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology 2008; 108 (1): 18–30.
- Selnes O.A., Royall R.M., Grega M.A., Borowicz L.M. Jr., Quaskey S., McKhann G.M. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? Arch Neurol. 2001; 58: 598–604.
- 14. Atroschenko E.S., Atroschenko I.V. Coronary heart disease in women: specific aspects of pharmacotherapy. Problems of women health. 2013; 8(1): 51–7.
- 15. Burkhart C.S. Can postoperative cognitive dysfunction be avoided? Hosp. Pract (Minneap). 2012; 40: 214–23.

Статья поступила 15.12.2014. Принята к печати 02.03.2015.

РОЛЬ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

А.В. Московкина, В.А. Линде, О.З. Пузикова

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

Цель. Оценка роли гонадотропин-рилизинг гормона в генезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении (СГА). **Методы.** У 84 пациенток 15—17 лет с различными проявлениями СГА и 30 девочек соответствующего возраста без проявлений СГА исследовалось содержание базального и постстрессового уровня гонадотропин-рилизинг-гормона. **Результаты.** У девочек с СГА и нарушениями менструального цикла по сравнению с пациентками без менструальной дисфункции наблюдались нарушения секреции ГнРГ, проявляющиеся выраженным снижением как его базального уровня, так и достоверным угнетением его продукции в ответ на вызванный стресс. Установлена отрицательная связь между уровнем ГнРГ и секрецией адреналовых андрогенов при овариальной дисфункции. **Выводы.** Результаты исследования указывают на патогенетическую связь повышенной продукции адреналовых андрогенов у девочек-подростков с гиперандрогенией с изменением базальной и стрессовой секреции гонадолиберина при формировании овариальной дисфункции.

Ключевые слова: гонадотропин-рилизинг-гормон, стресс, гиперандрогения, девочки-подростки, овариальная дисфункция.

The role of gonadotropin-releasing hormone in ovarian disfunction forming at hyperandrogenic pubertal girls

A.V. Moskovkina, V.A. Linde, O.Z. Puzikova

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

Aim: To reveal the role of gonadotropin-releasing hormone in the formation of menstrual dysfunction in pubertal girls with hyperandrogenism. Methods: The basal and stress level of gonadotropin-releasing hormone in blood serum was studied in 84 girls at the age of 15–17 with different manifestations of hyperandrogenism and in 30 patients of the corresponding age without manifestations of hyperandrogenism. Results: Considerable differences in the level of basal and stress GnRH in the patients with hyperandrogenism in comparison with control group were revealed. We also observed the decreased GnRH basal level and its significant stress inhibition at girls with menstrual disorders compared with patients without menstrual dysfunction. The negative correlation between the level of GnRH secretion and increased adrenal androgens in ovarian dysfunction. Summary: Our findings suggest the pathogenetic relationship of increased production of adrenal androgens in adolescent girls with hyperandrogenism with the changes of basal and stress GnRH secretion in the formation of ovarian dysfunction.

Key words: gonadotropin-releasing hormone, stress, hyperandrogenism, teenage girls, ovarian dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение многообразия заболеваний, протекающих с избытком андрогенов у женщин, является важной проблемой эндокринологии и гинекологии. Следует отметить, что основные методы и критерии диагностики данного синдрома в основном разработаны преимущественно для репродуктивного возраста. Однако учитывая тот факт, что инициация гиперандрогении в большинстве случаев происходит в период полового созревания, изучение становления синдрома гиперандрогении (СГА) в этом возрастном периоде может значи-

тельно расширить представления о патогенезе данного состояния, существенно улучшить результаты лечения и прогноз развития репродуктивных нарушений

Гипоталамус, передняя доля гипофиза и яичники функционально объединены в гипоталамогипофизарно-яичниковую систему. Гипоталамический декапептид — гонадотропин-рилизинггормон (ГнРГ), также называемый лютенизирующий гормон—рилизинг гормон (ЛГ-РГ), играет важную роль в регуляции репродукции [1]. Для обеспечения нормальной секреции гонадотропи-

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

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

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

нов достаточно поддержания стабильной частоты выброса физиологических количеств ГнРГ. Изменение частоты выброса ГнРГ меняет не только количество ЛГ и ФСГ, вырабатываемых гипофизом, но и их соотношение. Следует отметить, что у девочек-подростков отсутствие цирхорального ритма секреции гонадолиберина, ациклическая секреция гонадотропинов являются физиологической нормой только на начальном этапе становления менструального цикла, чем и обусловлена высокая частота его нарушений в этом возрастном периоде. В течение первых двух лет после менархе от 55 до 90% циклов (по данным различных авторов) оказываются ановуляторными [2, 3]. Спустя 1,5-2 года после менархе, у 70-80% девочек-подростков цикл носит овуляторный характер. В этот период устанавливается стабильный – цирхоральный (часовой) ритм секреции рилизинг-гормона ЛГ, который является отражением полноценной гонадотропной функции аденогипофиза. Нарушение секреции ГнРГ зачастую выявляют при недостаточности питания, воздействии стрессовых факторов, в т.ч. при психогенных, тяжелых соматических заболеваниях [4, 5]. Одной из причин дискоординации деятельности гипоталамо-гипофизарной системы в пубертатном периоде, предположительно, может быть избыточная продукция андрогенов, в связи с чем представляется актуальным раннее выявление регуляторных расстройств в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, лежащих в основе овариальной дисфункции у пациенток пубертатного возраста с гиперандрогенией.

Цель исследования — оценка роли Γ нР Γ в генезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с Γ ГА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. Проведено обследование 104 девочек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет (средний возраст 16.1 ± 0.2).

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

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

Распределение по группам: 1-ю группу составили 42 пациентки с регулярным менструальным циклом, клиническими проявлениями СГА (акне, гирсутизм различной степени тяжести). Во 2-ю группу были включены 42 девочки-подростка с аналогичными клиническими проявлениями гиперандрогении и нарушениями менструального цикла (НМЦ), длительностью не менее 2 лет с возраста менархе. В 3-ю (контрольную) группу вошли 20 обследуемых 15—17 лет с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений гиперандрогении.

Методы. Содержание ГнРГ исследовалось в сыворотке крови по уровню базальных и стимулированных в виде мягкого интеллектуального стресса (публичный обратный арифметический счет в течение 1 минуты) показателей и выражалось в пг/мл. Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на 5-й день менструального цикла по уровню ЛГ, фолликулостимулирующего (ФСГ), эстрадиола (\mathfrak{I}_{2}), свободного тестостерона (\mathfrak{T}_{cB}), дегидроэпиандростерона (ДЭА), дегидроэпиандростерона (ДЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОП), андростендиона (А) в сыворотке крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ структуры НМЦ у девочек-подростков показал, что наибольший удельный вес занимала вторичная олигоменорея (78,1%). Частота вторичной аменореи составила 3,1%. У небольшого числа девочек отмечались нарушения цикла по типу маточных кровотечений (18,7%). Клинические проявления гиперандрогении выявлялись у всех пациенток обеих клинических групп, при этом у 68,7% девочек-подростков отмечался гирсутизм различной степени тяжести, у 57,8% обследуемых — акне.

Исследование базальной секреции андрогенов по клиническим группам выявило достоверное повышение уровня 17-ОП (p=0,017), ДЭА-С (p=0,034), $T_{\rm CB}$ (p=0,049), А (p=0,041) в сыворотке крови во 2-й группе больных по сравнению с 1-й группой, что указывало на более значимые изменения в продукции андрогенов у пациенток с нарушенным менструальным циклом. При этом повышение базального уровня 17-ОП более 5,0 пг/мл в 4% случаев было обусловлено результатом точечных генных мутаций, выявленных методом молекулярно-генетического анализа, в связи с чем этим пациенткам был установлен диагноз неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников.

Уровень ГнРГ (*табл. 1*) в плазме крови у девочек-подростков, имеющих НМЦ, был достоверно ниже соответствующих значений у пациенток с регулярными менструациями (p = 0.012).

Эти данные подтверждают мнение о том, что дисбаланс регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-яичники является фактором, провоцирующим многоступенчатый симптомокомплекс и играющим триггерную роль в инициации нарушений функционирования эндокринной системы. Однако необходимо помнить о том, что пубертатный период на начальном этапе - период относительной функциональной незрелости репродуктивной системы, и насколько это состояние будет носить транзиторный или со временем пролонгированный характер, зависит от индивидуальных адаптационных возможностей созревающего организма и нейрогормональной реакции на различные эндо- и экзогенные факторы. Исследование стрессовой секреции ГнРГ у девочек-подростков выявило снижение его уровня у пациенток с НМЦ по сравнению с базальными показателями более чем в 1,5 раза (p = 0.041) и более чем в 2 раза у девочек с регулярным менструальным циклом (p = 0.024). Следует отметить, что стресс играет ключевую роль в снижении секреции гонадолиберина, вызванной дополнительной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и некоторые исследователи относят его к ведущему этиологическому фактору в генезе НМЦ при СГА, который, как считают, способен угнетать гонадолибериновый комплекс [6, 7].

Изучение корреляции ГнРГ с показателями андрогенов у девочек-подростков с гиперандрогенией и НМЦ позволило выявить достоверную отрицательную связь его базального уровня с концентрацией в сыворотке крови 17-ОП, ДЭА-С, T_{cb} , (*табл. 2*).

Данный факт объясняется тем, что имеющаяся гиперандрогения, преимущественно адреналового генеза, приводит к дисбалансу функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышению секреции КРГ. Известно, что нейроны гипоталамуса, продуцирующие КРГ, иннервируют расположенный здесь же, в гипоталамусе, гонадолибериновый комплекс, прямо подавляя его активность или действуя опосредованно, через проопиомеланокортиновые нейроны, блокируя полноценную гонадотропную функцию гипофиза и, как следствие, нарушая периферический стероидогенез в яичниках. Следует отметить, что корреляции ГнРГ с андростендионом обнару-

Таблица 1 Показатели ГнРГ (пг/мл) у подростков клинических групп (медианы, квартили)

Клинические группы ($n = 104$)	ГнРГ (у) (пг/мл)	ГнРГ (с) (пг/мл)		
1-я группа (n = 42)	130,0 (110,0; 170,0)	150,0 (90,0; 185,0)		
2-я группа (n = 42)	70,0 (28,0; 90,0)	45,0 (20,0; 70,0)		
Контрольная группа (n = 20)	135,0 (100,0; 190,0)	140,0 (120,0; 170,0)		
p_1	0,44	0,91		
ρ_2	0,012	0,027		
ρ_3	0,039	0,047		

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

Показатели коррелятивной связи базального уровня ГнРГ у девочек-подростков клинических групп с синдромом гиперандрогении

Показатели Группы обследуемых	Труппы 17-ОП (нг/м.		ДЭА (м	, , ,		ДЭА-С (мкг/мл)		Т _{св} (пг/мл)		А (нг/мл)	
(n=84)	R	р	R	p	R	р	R	р	R	p	
1-я группа (<i>n</i> = 42)	0,30	0,47	0,45	0,10	0,07	0,45	0,13	0, 64	0,19	0,24	
2-я группа (<i>n</i> = 42)	-0,65	0,01	-0,52	0,07	-0,46	0,03	-0,69	0,04	0,15	0,83	

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

Таблица 2

жено не было, возможно, в связи с тем, что значительная часть андростендиона в отличие от других исследуемых андрогенов имеет яичниковое происхождение.

Наличие отрицательной корреляционной связи ГнРГ с уровнем ЛГ в сыворотке крови у подростков с НМЦ (табл. 3) обусловлено нарушением чувствительности гонадотропных клеток гипофиза к влиянию гонадолиберина в условиях СГА, возможно, либо вследствие относительной автономизации секреции гонадотрофов, либо вследствие хронической гиперпродукции ЛГ под влиянием периферических стимулов [8, 9].

Некоторыми авторами было показано, что, например, при синдроме поликистозных яичников повышена чувствительность гипофиза к введению экзогенного ГнРГ: небольшие дозы последнего стимулируют в 4 раза больше выделение ЛГ, чем в норме. Чувствительность же ФСГ к ГнРГ, напротив, значительно ниже. Повышенная стимуляция ЛГ теки фолликулов приводит к ее гиперплазии [10]. В свою очередь, изменение циклической секреции гонадотропинов на фоне уже имеющегося ферментного дефекта стероидогенеза приводит к тому, что концентрация эстрадиола в крови не достигает необходимого уровня и имеет монотонный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациенток с СГА при наличии олигоменореи отмечаются определенные нейрогормональные особенности, проявляющиеся в достоверном снижении секреции ГнРГ и угнетении его продукции в условиях стрессовой ситуации, чего не наблюдается у подростков с СГА без менструальной дисфункции. Установленная отрицательная связь между уровнем ГнРГ и повышением секреции адреналовых андрогенов при олигоменорее у девочек с пубертатной гиперандрогенией подтверждает прямое или опосредо-

ванное влияние андрогенов на функцию рилизинг-гормона, что может явиться важным патогенетическим механизмом формирования синдрома поликистозных яичников в дальнейшем периоде жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. McCartney C., Prendergast K. et al. Maturation of luteinizing hormone (gonadotropin-releasing hormone) secretion across puberty: evidence for altered regulation in obese peripubertal girls. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (1): 56–6.
- 2. Шаргородская А.В., Пищулин А.А., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2003; 1: 28.
- 3. Петербургская В.Ф. Расстройства менструальной функции в пубертатном возрасте. Здоровье Украины. 2008; 10 (2): 57–9.
- 4. Azziz R.1, Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89 (2): 453–62.
- 5. Абдурахманова Ф.М., Рафиева З.Х. Репродуктивная система девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса. Вестник Авиценны. 2008; 2: 34–7.
- Meczekalski B.1, Podfigurna-Stopa A., Warenik-Szymankiewicz A., Genazzani A.R. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. Gynecol Endocrinol. 2008; 24 (1): 4–11.
- 7. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. Междунар. эндокринол. журн. 2006; 3: 2–9.
- 8. Eagleson C.A., Gingrich M.B., Pastor C.L. et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J. Clin Endocrinol Metab. 2009; 85 (11): 4047–52.
- 9. McCartney C.R., Prendergast K.A., Chhabra S., et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91 (5): 1714–22.

Таблина 3

Показатели коррелятивной связи базального уровня ГнРГ у девочек-подростков клинических групп с синдромом гиперандрогении

Показатели Группы обследуемых	ЛГ (мМЕ	/мл)	ФСГ (мі	МЕ/мл)	Эстради	ол (пг/мл)
(n=84)	R	р	R	р	R	р
1-я группа (<i>n</i> = 42)	-0,15	0,10	-0,12	0,11	-0,15	0,56
2-я группа (<i>n</i> = 42)	-0,57	0,03	-0,20	0,19	-0,55	0,04

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

10. Blank S., McCartney C., Helm K. et al. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty Semin. Reprod. Med. 2007; 25 (5): 352–59.

References

- 1. McCartney C., Prendergast K. et al. Maturation of luteinizing hormone (gonadotropin-releasing hormone) secretion across puberty: evidence for altered regulation in obese peripubertal girls. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (1): 56–6.
- Shargorodsky A.C., Pishulin A.A., Melnichenko G.A. Polycystic ovary syndrome in the age aspect (literature review). Problems of reproduction. 2003; 1: 28.
- 3. Petersburgskaya C.F. Disorders of menstrual function in pubertal age. Health of Ukraine. 2008; 10 (2): 57–9.
- 4. Azziz R1, Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89 (2): 453–62.
- 5. Abdurakhmanov F.M., Rafiyeva Z.H. Reproductive system girls affected by emotional stress. Bulletin of Avicenna. 2008; 2: 34–7.

- Meczekalski B.1, Podfigurna-Stopa A., Warenik-Szymankiewicz A., Genazzani A.R. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. Gynecol Endocrinol. 2008; 24 (1): 4–11.
- 7. Tatarchuk T.F. Stress and reproductive function in women. Intern. Endocrinol. J. 2006; 3: 2–9. 2006; 3: 2–9.
- 8. Eagleson C.A., Gingrich M.B., Pastor C.L. et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J. Clin Endocrinol Metab. 2009; 85 (11): 4047–52.
- McCartney C.R., Prendergast K.A., Chhabra S., et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91 (5): 1714–22.
- 10. Blank S., McCartney C., Helm K. et al. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. Semin. Reprod. Med. 2007; 25 (5): 352-59

Статья поступила 18.11.2014. Принята к печати 03.03.2015.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ МИОМЕТРИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ И В РОДАХ

П.В. Коновалов, Ф.А. Овсянников, Д.О. Иванов, Л.Б. Митрофанова

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

Цель исследования. Сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии нейрогуморальных маркеров в миометрии в различные периоды развития матки и в родах. **Материалом исследования** явились полученные при аутопсии матки плодов (n=10), новорожденных (n=10), женщин репродуктивного возраста (n=10), женщин постменопаузы (n=10), а также фрагменты миометрия, взятые во время кесарева сечения (n=10). Проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование с антителами к эстрогеновым рецепторам α , прогестероновым рецепторам, пролактину, ацетилхолиновым рецепторам α и 2 типов, ангиотензину α и ангиотензиновым рецепторам α и типа, коннексину α морфометрию. **Результаты исследования.** Максимальная площадь экспрессии эстрогеновых рецепторов α на гладкомышечных клетках (ГМК) была выявлена в репродуктивном возрасте α и ангиотензиновых и ангиотензиновых рецепторов α в родах. У плодов и новорожденных уровень коннексина α был минимальным, тогда как увеличения его в родах по сравнению с группой репродуктивного возраста не наблюдалось (19,4 α 5,7% в родах, α > 0,05). Заключение. Эстрогеновые рецепторы α на ГМК есть только у плодов и в репродуктивном возрасте, а в родах — только на децидуальной ткани при выраженной экспрессии прогестероновых, ацетилхолиновых, ангиотензиновых рецепторов и пролактина. До периода менопаузы количество коннексина α увеличивается и не меняется в родах.

Ключевые слова: гладкомышечные клетки, миометрий, нейрогуморальные маркеры, иммуногистохимическое исследование.

Comparative morphological study of neurohumoral regulation of the myometrium at different ages and in labor

P.V. Konovalov, F.A. Ovsyannikov, D.O. Ivanov, L.B. Mitrofanov «Federal North-West Medical Research Centre», Saint-Petersburg, Russian Federation

Objective. Comparative immunohistochemical evaluation of the expression of neurohormonal markers in the myometrium during different periods of the uterus and birth. The material studies were obtained at autopsy uterine fetuses (n=10) and neonatal (n=10), women of reproductive age (n=10), postmenopausal women (n=10), as well as fragments of myometrium taken during caesarean section (n=10). Performed histological and immunohistochemical study with antibodies against estrogen receptor α , progesterone receptor, prolactin, acetylcholine receptor types 1 and 2, angiotensin II, angiotensin receptor type 1, connexin 43, morphometry. The results of the study. The maximum area of the expression of estrogen receptor α smooth muscle cells (SMC) was detected in the reproductive age ($66\pm5\%$, p<0.05), and progesterone (100%, p<0.05), acetylcholine and angiotensin receptor — in childbirth . Fetal and neonatal level of connexin 43 was minimal, while increasing it in childbirth compared to a group of reproductive age were observed ($19,4\pm5,7\%$ in childbirth, p>0.05). Conclusion. Estrogen receptor α in the MMC only in fetuses and in the reproductive age, and birth — only on decidual tissue in severe expression of progesterone, acetylcholine, angiotensin receptor and prolactin. Prior to menopause increases the amount of connexin 43 and does not change in labor.

Key words: smooth muscle cells, myometrium, neurohumoral markers immunohistochemical study.

Актуальность

По данным современных авторов, с эмбрионального периода и до постменопаузы в матке, в частности, в миометрии происходят сложные процессы

ремоделирования, при этом наиболее важное значение ему определяется при беременности и родах [1]. По их мнению, в основе возрастного ремоделирования лежат изменения размера и количества гладко-

Коновалов Петр Владимирович, очный аспирант НИЛ патоморфологии, ФГБУ «СЗФМИЦ». **Адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит Б.

Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н., НИЛ физиологии и патологии беременности и родов ФГБУ «СЗФМИЦ». **Адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, лит. Б.

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

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

мышечных клеток (ГМК), плотности сосудов и интерстициума миометрия. Большинство работ направлено на изучение функциональной активности миометрия и сводится к описанию нейрогуморальных процессов в миометрии при беременности и родах. Описывается сложная система взаимоотношений клеток эндометрия и миометрия. Однако не представляется данных о ее участии в возрастном ремоделировании матки. В последнее время появились работы об участии коннексинов в регуляции родовой деятельности [2], но данные о сроках их появления в миометрии, наличии и степени активности в репродуктивном периоде и менопаузе отсутствуют.

Цель исследования: сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии нейрогуморальных маркеров в миометрии в различные периоды развития матки и в родах.

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.

Материал

Для исследования на аутопсии забирались матки без придатков и шейки у плодов 32 ± 3 недели гестации, умерших в антенатальном периоде по причине фето-плацентарной недостаточности (n=10); доношенных новорожденных в возрасте 17 ± 5 дней, умерших от врожденных пороков сердца (n=10); женщин репродуктивного возраста ($39\pm4,3$ лет), умерших от сердечно-сосудистой патологии (n=10); женщин постменопаузы ($67\pm10,4$ лет), умерших от сердечно-сосудистой и онкологической патологии (n=10).

Проводили параллельные срезы перпендикулярно продольной оси органа через 0,4 см. Забирали по 2 кусочка миометрия размером $0,5\times0,5\times0,3$ см у плодов и новорожденных и $2,5\times1,5\times0,4$ см — у женщин репродуктивного и постменопаузального возрастов. Критериями исключения из исследования явились различные заболевания половых органов, в том числе пороки развития.

Для изучения миометрия в родах забирались биопсии нижнего сегмента матки размерами $2.5 \times 1.0 \times 0.6$ см у рожениц в возрасте 28 ± 3.2 лет во время кесарева сечения, проводимого по поводу: тазового предлежания, крупного плода, узкого таза и т.д. Критериями исключения были наличие у рожениц патологии матки, слабости и дискоординации родовой деятельности.

Все образцы миометрия фиксировались в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч для дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования. После заливки образцов ткани в парафин выполнялись серийные срезы ротационным микротомом Leica RM 2125 RT. Готовые гистологические препараты изучались с помощью обычной световой микроскопии на микроскопе Leica DM 4000 (Германия). Микрофотографии были получены с помощью камеры Leica DFC 490 (Германия).

Исследование фрагментов миометрия:

- 1) гистологическое исследование парафиновых срезов с применением окраски гематоксилином и эозином;
- 2) иммуногистохимический (ИГХ) анализ с использованием антител к эстрогеновым рецепторам α (Anti-Human Estrogen Receptor α , Dako), прогестероновым рецепторам (Anti-Human Progesterone Receptor, Dako), пролактину (Anti-Human Prolactin, Dako), ацетилхолиновым рецепторам (мускариновые рецепторы 1 и 2 типов) (Anti-Muscarinic Acetylcholine Receptor 1, 2; Abcam), ангиотензину II (Anti-Angiotensin II, Lifespan bioscience), ангиотензиновым рецепторам 1 типа (Anti-AGTR1/AT1 Receptor, Lifespan biosciences), коннексину 43 (Connexin 43, Cell Signaling Technology);
- 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 %) эстрогеновых рецепторов α, прогестероновых рецепторов, пролактина, коннексина 43. Распространенность экспрессии ацетилхолиновых рецепторов (1 и 2 типов), ангиотензина II и ангиотензиновых рецепторов 1 типа оценивали в балах (1 балл экспрессия в единичных клетках, 2 балла в небольших группах, 3 балла в больших группах клеток).

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 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 отноше-

ние), сравнение проводилось с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при значениях p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Плоды на сроке 30-33 недель

У плодов средняя относительная площадь экспрессии эстрогеновых рецепторов α на гладкомышечных клетках миометрия составила $17.3 \pm 4\%$, что было больше, чем у новорожденных, в постменопаузе и в родах (p < 0.05), и меньше, чем в репродуктивном возрасте (p < 0.05). Средняя относительная площадь экспрессии прогестероновых рецепторов составила 66 ± 5% и была больше, чем в группах новорожденных и женщин постменопаузы $(p \le 0.05)$. На ГМК отмечалась экспрессия пролактина и составила $25 \pm 0.5\%$, что было больше, чем у женщин репродуктивного возраста и постменопаузы. Единичные ГМК экспрессировали только ацетилхолиновые рецепторы 2 типа -1 балл (*табл.* 1), а рецепторы 1 типа наблюдались только на единичных сосудах. Ангиотензин II и ангиотензиновые рецепторы 1 типа с одинаковым уровнем экспрессии (3 балла) выявлялись на ГМК. Экспрессия коннексина 43 имела очаговый характер и выявлялась только на единичных ГМК субсерозного слоя миометрия.

Таким образом, на ГМК миометрия плода есть экспрессия эстрогеновых рецепторов α , прогестероновых рецепторов, пролактина. Единичные миоциты имеют ацетилхолиновые рецепторы 2 типа. У плодов в миометрии выражена экспрессия ангиотензина и ангиотензиновых рецепторов 1 типа. Коннексин 43 определялся на единичных ГМК субсерозного слоя миометрия.

Новорожденные

В группе новорожденных на ГМК не отмечалось экспрессии эстрогеновых рецепторов α , при этом экспрессировались рецепторы к прогестерону —

 $27,6\pm2\%$, что было самым минимальным, по сравнению с другими группами (p<0,05). Пролактин экспрессировался на единичных ГМК. На миоцитах не отмечалась экспрессия ацетилхолиновых рецепторов 1 и 2 типов, однако на эндометрии выявлялась экспрессия ацетилхолиновых рецепторов 2 типа. Ангиотензин экспрессировался на единичных ГМК — 1 балл, при этом экспрессия ангиотензиновых рецепторов 1 типа составила 3 балла. Экспрессия коннексина 43 имела очаговый характер, но в отличие от плодов она уже отмечалась как в субсерозном, так и в субмукозном слоях миометрия.

Таким образом, на ГМК миометрия новорожденных нет рецепторов к эстрогену α, имеются рецепторы к прогестерону. Не отмечается рецепторов к ацетилхолиновым рецепторам. На ГМК выявляется ангиотензин II и ангиотензиновые рецепторы 1 типа. Коннексин 43 отмечается на единичных клетках субмукозного и субсерозного слоев миометрия.

Репродуктивный возраст

У женщин репродуктивного возраста на ГМК средняя относительная площадь экспрессии эстрогеновых рецепторов α составила $66 \pm 5\%$, что было больше, чем во всех исследуемых группах (p < 0.05; рис. 1). Средняя относительная площадь экспрессии прогестероновых рецепторов на ГМК составила $70 \pm 0.7\%$, что больше, чем в группе плодов, новорожденных, постменопаузы и меньше, чем в группе «роды» (p < 0.05). Экспрессии пролактина не отмечалось. На ГМК выявлялась экспрессия только ацетилхолиновых рецепторов 2 типа. Экспрессия ангиотензина – 1 балл, при этом экспрессия ангиотензиновых рецепторов 1 типа -3 балла. Экспрессия коннексина 43 имела равномерное распределение, и средняя относительная площадь экспрессии составила $13.3 \pm 0.8\%$, что было достоверно больше, чем в группе постменопаузы (p < 0.05) и достоверно не отличалась от таковой в группе родов (p > 0.05).

Таблица 1

Полуколичественная оценка экспрессии антигенов на ГМК миометрия в баллах

Источник материала	Антигены						
	Ангиотензин II	Mus R1/MusR2	Ангиотензиновые R1				
Плоды (n = 10)	2	нет/1	3				
Новорожденные $(n = 10)$	1	нет/нет	3				
Репродуктивный (n = 10)	1	нет/3	3				
Роды (n = 10)	3	3/3	3				
Постменопауза (n = 10)	нет	2/нет	3				

Примечание: 1 балл — единичные ГМК с экспрессией антигена; 2 балла — группы ГМК с экспрессией антигена; 3 балла — распространенная экспрессия (большие группы клеток).

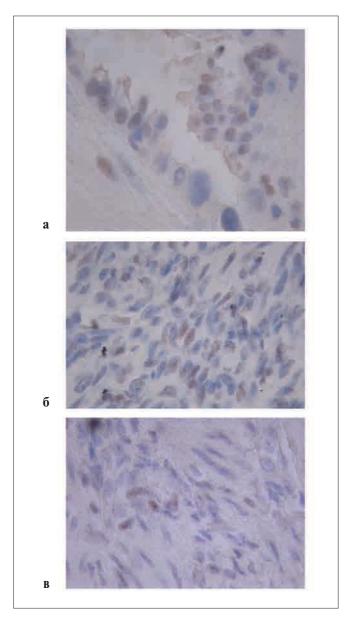


Рисунок 1. Экспрессия эстрогеновых рецепторов α на эндометрии в родах (а), на ГМК у плодов (б) и в репродуктивном возрасте (в) (коричневое окрашивание). Антитела к эстрогеновым рецепторам α (Dako), $\times 400$

Таким образом, на ГМК миометрия женщины репродуктивного возраста выявлена максимальная экспрессия эстрогеновых рецепторов α в сравнении с остальными группами. Также отмечается экспрессия прогестероновых рецепторов. На миоцитах есть только ацетилхолиновые рецепторы 2 типа. На ГМК выявляют ангиотезин II и ангиотензиновые рецепторы 1 типа. Экспрессия коннексина 43 имеет равномерное распределение (рис. 2).

Нижний сегмент миометрия в родах

На ГМК не было экспрессии эстрогеновых рецепторов α (при этом она наблюдалась на дециду-

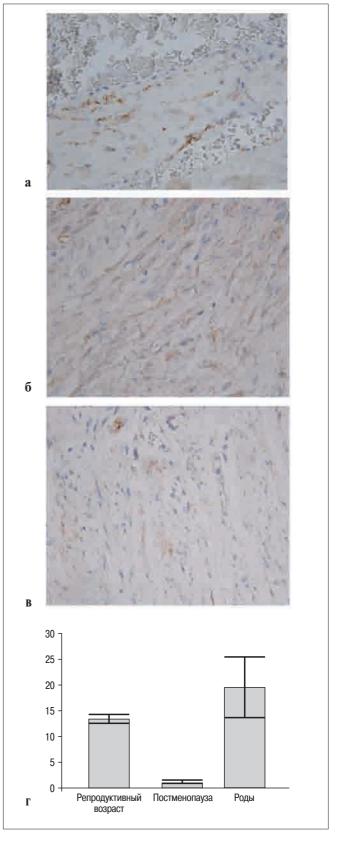


Рисунок 2. Экспрессия коннексина 43 в родах (а), репродуктивном возрасте (б) и постменопаузе (в) (коричневое окрашивание, антитела к коннексину 43 (Cell Signaling Technology), ×400), г) уровень экспрессии коннексина 43 в группах репродуктивного возраста, постменопаузы, родов

альной ткани), а средняя относительная площадь экспрессии прогестероновых рецепторов составила 100%, что было больше, чем во всех группах. Экспрессия пролактина на ГМК -100% (рис. 3). На миоцитах была равномерно выраженная экспрессия ацетилхолиновых рецепторов 1 и 2 типов, что не отмечалось во всех исследуемых группах. Выявлялась выраженная экспрессия ангиотензина и ангиотензиновых рецепторов 1 типа -3 балла. Экспрессия коннексина 43 имела равномерное распределение на ГМК и составила $19.4 \pm 5.7\%$, что было достоверно больше, чем в группе постменопаузы (p < 0.05).

Таким образом, в нижнем сегменте миометрия в родах на ГМК нет экспрессии эстрогеновых рецепторов α , при этом отмечается экспрессия прогестероновых рецепторов, выраженная экспрессия ацетилхолиновых рецепторов (1 и 2), а также ангиотензина II и ангиотензиновых рецепторов 1 типа.

Постменопауза

В группе постменопаузы на ГМК не отмечалась экспрессия эстрогеновых рецепторов α , а средняя относительная площадь экспрессии прогестероновых рецепторов составила $30\pm4\%$. Экспрессии пролактина не отмечалось. На ГМК экспрессировались только ацетилхолиновые рецепторы $1\,$ типа $-2\,$ балла, при этом ангиотензин II был выявлен только на сосудах, была экспрессия ангиотензиновых рецепторов $1\,$ типа $-3\,$ балла. Экспрессия коннексина $43\,$ имела равномерный характер распределения, и средняя площадь экспрессии составила $1,1\pm0,2\%$.

Таким образом, на ГМК женщин постменопаузы нет экспрессии эстрогеновых рецепторов α , при этом есть рецепторы к прогестерону. Отмечаются рецепторы только ацетилхолиновых рецепторов 1 типа и ангиотензиновых рецепторов 1 типа. В постменопаузе средняя площадь экспрессии коннексина 43 была меньше, чем в группе репродуктивного возраста и родах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из наиболее интересных процессов в миометрии являются межклеточные взаимодействия, которые контролируются гормонами и их производными. В современной литературе достаточно доказательств, позволяющих предположить существование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в яичнике и матке [3]. Мы обнаружили экспрессию ангиотензина ІІ на ГМК у плодов, новорожденных, женщин репродуктивного возраста и в родах, а в постменопаузе она была только на сосудах. Аналогичные результаты отмечают и

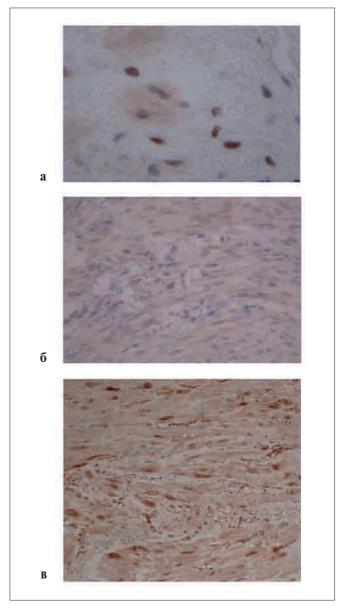


Рисунок 3. Экспрессия прогестероновых рецепторов (а, ×400), пролактина (б, ×200) и ацетилхолиновых рецепторов 1 типа (в, ×200) на миометрии нижнего сегмента матки в родах (коричневое окрашивание). Антитела к прогестероновым рецепторам (Dako), пролактину (Dako), ацетилхолиновым рецепторам 1 типа (Abcam).

Naruse K. et al., определявшие экспрессию ангиотензина на гладкомышечных клетках и в эндометрии вне беременности [4]. Именно при последнем состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системе отводят крайне важную роль. Ряд авторов считают, что ангиотензин определяется только в родах и не экспрессируется гладкомышечной клеткой [5]. В нашем же исследовании этот маркер мы определяли именно на ГМК, что может свидетельствовать о его активной роли, в частности, в регуляции тонуса ГМК и активации симпатико-адре-

наловой системы. В миометрии нижнего сегмента матки в родах мы также отмечали выраженную, максимальную по сравнению с другими группами, экспрессию мускариновых рецепторов 1 и 2 типов на ГМК, что говорит об активном участии холинергической системы в родах и отмечается другими авторами. При этом холинергической иннервации отводится роль индукции сокращения миометрия, однако подтип рецептора, который опосредует сокращения, четко не определен [6]. Таким образом, процесс плодоизгнания является активным для миометрия в противовес мнению отдельных авторов [7].

По данным некоторых исследователей, ключевую роль в ремоделировании миометрия играют эстроген и прогестерон, стимулирующие митотическую активность ГМК, их гиперплазию, гипертрофию, дифференцировку, а также продукцию факторов роста и их рецепторов [8]. Эстрогеновые рецепторы представлены двумя формами: ERa и ЕRβ. В нашем исследовании экспрессия ΕRα на гладкомышечных клетках определялась только у плодов и в репродуктивном возрасте. Мы не наблюдали ее в родах и в группе женщин постменопаузы. Wu J.J et al [9] определяли высокую экспрессию только ERβ на гладкомышечных клетках при беременности. В нижнем сегменте матки в родах мы обнаружили экспрессию пролактина, что отмечается и другими авторами, отводя основную роль этому гормону в поддержании покоя миометрия [10, 11]. У женщин репродуктивного возраста и постменопаузы экспрессии пролактина в нашем исследовании не наблюдалось. При этом ряд исследователей отмечают появление пролактина в миометрии вне родов только при лейомиомах [12].

К наиболее важным белкам межклеточного обмена, регулирующим и координирующим сократительную способность отдельных миоцитов, следует отнести коннексины. Во всех возрастах мы выявили наличие коннексина 43 в миометрии. Максимальное его значение отмечалось у женщин репродуктивного возраста и не изменялось в нижнем сегменте матки в родах. Напротив, Hutchings G. et al. [13] отмечали резкое увеличение коннексина 43 в матке при беременности и родах. Ambrus G. et al. [14] описывали ингибирующее действие прогестерона на экспрессию коннексина 43. Наши результаты показали прямую корреляцию между коннексином 43 и прогестероном: в группе женщин в постменопаузе, в которой был самый низкий уровень экспрессии прогестерона на гладкомышечных клетках, определялось снижение экспрессии коннексина 43, тогда как в родах, так и в репродуктивном возрасте при высоких показателях экспрессии прогестерона уровень коннексина 43 был выше. Этот факт еще раз подчеркивает, что плодоизгнание — активный процесс синхронной сократительной деятельности ГМК, строго контролируемый нейрогуморальной системой.

ВЫВОДЫ

- 1. Экспрессия эстрогеновых рецепторов α на гладкомышечных клетках миометрия отмечается только у плодов и в репродуктивном возрасте, что отражает влияние эстрогенов у плодов на рост и дифференцировку гладкомышечных клеток, а у женщин репродуктивного возраста на тонус миометрия.
- 2. В нижнем сегменте матки в родах максимальная экспрессия ацетилхолиновых рецепторов (1 и 2) и также ангиотензина II и ангиотензиновых рецепторов 1 типа на гладкомышечных клетках, что свидетельствует об активном участии парасимпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем при плодоизгнании.
- 3. В процессе роста матки количество коннексина 43 увеличивается, и его максимальное значение определяется в репродуктивном возрасте и в нижнем сегменте матки в родах, что говорит о роли данного белка в формировании тесных межклеточных связей.
- 4. У женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе нет экспрессии пролактина.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Коновалов П.В., Овсянников Ф.А., Иванов Д.О., Митрофанова Л.Б. Морфологическое исследование миометрия в различные возрастные периоды и ремоделирование матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(2): 37–43.
- Mosher A., Rainey K.J., Bolstad S.S. et al. Development and validation of primary human myometrial cell culture models to study pregnancy and labour. BMC Pregnancy and Childbirth. 2013; 13(Suppl 1): 2–14.
- 3. Hassan E., Greatsas G., Mastorakos G. Clinical implication of the ovarian/endometrial rennin-angiotensin-aldosterone system. Ann NY Acad Sci. 2000; 900: 107–18.
- 4. Naruse K., Murakoshi M., Osamura R., Naruse M., et al. Immunohistological evidence for renin in human endocrine tissues. Clin Endocrinol Metab. 1985; 61: 172–7.
- 5. Morgan T., Craven C., Nelson L., Lalouel J., Ward K. Angiotensinogen T235 expression is elevated in decidual spiral arteries. Clin Invest. 1997; 100: 1406–15.
- 6. Eglen R., Hegde S., Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev. 1996; 48: 513–65.

- 7. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). 3-е изд. СПб.: «ЭЛБИ-СПб»; 2003. 236 с.
- 8. Laudanski P., Redzko S., Przepiesc J., Koda M. et al. Expression of estrogen receptors α and β in term human myometrium. 2004; 4(suppl. 3): 305–11.
- 9. Wu J., Geimon E., Andersen J. Increased expression of estrogen receptor beta in human uterine smooth muscle at term. European Journal of Endocrinology. 2000; 142: 92 99.
- Helquera G., Eqhbali M., Sforza D. et al. Changes in global gene expression in rat myometrium in transition late pregnancy to parturition. Physiol Genomics. 2009; 36(suppl. 2): 89–97.
- 11. Керимли Л.М., Соснова Е.А. Изменение концентрации изоформ пролактина при беременности высокого риска невынашивания. Проблемы женского здоровья. 2012; 2(7): 29–35.
- 12. Maysaloun A. A study of prolactin hormone and other factors in relation to uterine leiomyomas among a group of Iraqi Women. Iraqi J. Comm. Med. 2008; 21(suppl. 2): 104–8.
- 13. Hutchings G., Gevaert J., Deprest J. et al. Immunohistochemistry using an antibody to unposphorylated connexin 43 to indentify human nyometrial interstitial cells. Reprod Biol Endocrinol. 2008; 6: 1–8.
- 14. Ambrus G., Rao C. Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junction by human chronic gonadotropin. Endocrinology 1994; 135: 2772–9.

References

- Konovalov P.V., Ovsyannikov P.A, Ivanov D.O, Mitrofanova L.B. Morphological examination of the myometrium in different periods of development and modification of the uterus. Questions gynecology, obstetrics and perinatology. 2014; 13(2): 37–43.
- 2. Mosher A., Rainey K.J., Bolstad S.S. et al. Development and validation of primary human myometrial cell culture models to study pregnancy and labour. BMC Pregnancy and Childbirth. 2013; 13 (Suppl 1): 2–14.

- 3. Hassan E., Greatsas G., Mastorakos G. Clinical implication of the ovarian/endometrial rennin-angiotensin-aldosterone system. Ann NY Acad Sci. 2000; 900: 107–18.
- 4. Naruse K., Murakoshi M., Osamura R., Naruse M., et al. Immunohistological evidence for renin in human endocrine tissues. Clin Endocrinol Metab. 1985; 61: 172–7.
- 5. Morgan T., Craven C., Nelson L., Lalouel J., Ward K. Angiotensinogen T235 expression is elevated in decidual spiral arteries. Clin Invest. 1997; 100: 1406–15.
- 6. Eglen R., Hegde S., Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev. 1996; 48: 513–65.
- 7. Savitskiy G.A, Savitskiy A.G. Myoma uteri (problems of patho». 2003. 236 p.
- 8. Laudanski P., Redzko S., Przepiesc J., Koda M. et al. Expression of estrogen receptors α and β in term human myometrium. 2004; 4(suppl. 3): 305–11.
- Wu J., Geimon E., Andersen J. Increased expression of estrogen receptor beta in human uterine smooth muscle at term. European Journal of Endocrinology. 2000; 142: 92-9.
- Helquera G., Eqhbali M., Sforza D. et al. Changes in global gene expression in rat myometrium in transition late pregnancy to parturition. Physiol Genomics. 2009; 36(suppl. 2): 89–97.
- 11. Kerimil L.M., Sosnova E.A. Changes of prolactin isoforms concentration in pregnant women with high risk of miscarriage. Problems of women health. 2012; 2(7): 29–35.
- 12. Maysaloun A. A study of prolactin hormone and other factors in relation to uterine leiomyomas among a group of Iraqi Women. Iraqi J. Comm. Med. 2008; 21(suppl. 2): 104–8.
- 13. Hutchings G., Gevaert J., Deprest J. et al. Immunohistochemistry using an antibody to unposphorylated connexin 43 to indentify human nyometrial interstitial cells. Reprod Biol Endocrinol. 2008; 6: 1–8.
- 14. Ambrus G., Rao C. Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junction by human chronic gonadotropin. Endocrinology 1994; 135: 2772–9.

Статья поступила 15.12.2015. Принята к печати 20.03.2015.

ФЕБРИЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ КАК ТРИГГЕР МЕЗИАЛЬНОГО ВИСОЧНОГО СКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.А. Шнайдер, Г.П. Мартынова, М.А. Строганова, А.В. Дюжакова, Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, Ю.С. Панина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Университетская клиника

Мезиальный височный склероз (синонимы: гиппокампальный склероз, склероз Амонова рога) — мультифакторное, классическое эпилептогенное поражение головного мозга, лежащее в основе лимбической или медиобазальной палеокортикальной височной эпилепсии, проявляющейся резистентными к лекарственной терапии эпилептическими приступами. В статье представлен клинический случай развития мезиального височного склероза у 25-летней девушки с резистентной медиобазальной височной эпилепсией с дебютом в виде вторично-генерализованного тонического фебрильного приступа в младенческом возрасте. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и диагностики заболевания, а также современные подходы к лечению данного заболевания.

Ключевые слова: мезиальный височный склероз, склероз Амонова рога, фебрильные приступы, медиобазальная височная эпилепсия, патогенез, фармакорезистентность, диагностика.

Febrile seizures as trigger of mesial temporal sclerosis: case report

N.A. Shnayder, G.P. Martynova, M.A. Stroganova, A.V. Diuzhakova, D.V. Dmitrenko, E.A. Shapovalova, Yu.S. Panina V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, University clinic

Mesial temporal sclerosis (synonyms: hippocampal sclerosis, Amon's horn sclerosis) is multifactorial, classic epileptogenic brain lesion underlying the limbic or paleocortical mediobasal temporal lobe epilepsy, manifested as resistant epileptic seizures. The article presents a clinical case report of mesial temporal sclerosis in a 25-year-old girl with resistant mesial temporal lobe epilepsy after secondary generalized tonic febrile seizure in infancy. The questions of etiology, pathogenesis, diagnosis, and current approaches to the treatment of this disease are given.

Key words: mesial temporal sclerosis (MTS), Amon's horn sclerosis, febrile seizures, mesial temporal lobe epilepsy, pathogenesis, pharmacoresistance, diagnosis.

Определение

Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием с большим количеством возможных причин. Эпилепсия может развиться из-за

нарушения режима межнейрональных взаимодействий, дисбаланса тормозных и возбуждающих нейромедиаторов или какой-либо комбинации этих факторов. Первичная эпилепсия (около 50%

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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.

Мартынова Галина Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Строганова Мария Александровна, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Дюжакова Анна Владиславовна, студентка 4 курса лечебного факультета, студенческое научное общество кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, невролог-эпилептолог 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.

Шаповалова Евгения Александровна, к.м.н., ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, невролог-эпилептолог 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.

Панина Юлия Сергеевна, невролог, научный сотрудник межкафедральной научно-исследовательской лаборатории медицинской генетики, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

случаев) является идиопатический («причина неизвестна», но, как правило, генетически детерминирована). При вторичной (симптоматической) эпилепсии (также около 50% случаев) бессудорожные и судорожные приступы могут быть результатом различных повреждающих факторов (триггеров), включая черепно-мозговую травму, гипоксию, ишемию, метаболический дисбаланс, опухоль, энцефалит, нейротоксичность и др.

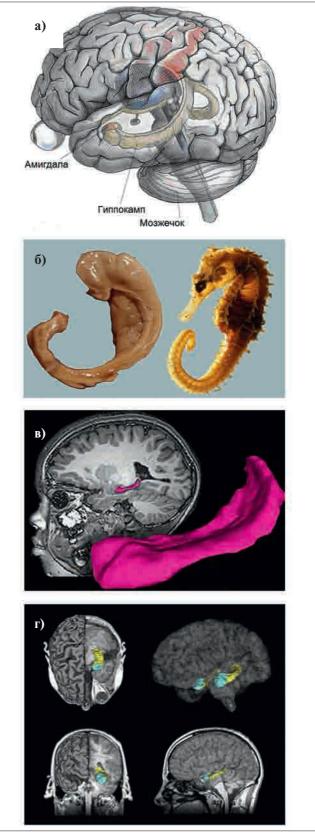
Височная эпилепсия является одной из наиболее распространенных форм симптоматической эпилепсии и составляет до 60% всех случаев фокальных эпилепсий [1, 2]. Согласно клинико-электроэнцефалографической классификации приступов Международной противоэпилептической лиги (Нью Дели, США, 1989 г.), выделяют две формы височной эпилепсии: медиобазальную височную эпилепсию (синонимы: мезотемпоральную, амигдалогиппокампальную, палеокортикальную, лимбическую) и латеральную височную. Мезиальный височный склероз (синонимы: гиппокампальный склероз, склероз Амонова рога, инцизуральный склероз, мезиальный темпоральный склероз, МВС) - мультифакторное, классическое эпилептогенное поражение структур головного мозга, лежащее в основе медиобазальной височной эпилепсии, проявляющейся потенциально-резистентными эпилептическими приступами. Наиболее часто в литературе используется термин «мезиальный височный склероз» (МВС), хотя ряд авторов чаще употребляют понятие «склероз Амонова рога» [3, 4, 5].

Из истории изучения

Еще Гиппократом были описаны случаи психомоторного возбуждения, что по современным представлениям является ключевым звеном в развитии медиобазальной височной эпилепсии [6, 7]. В 1564 г. итальянский анатом Джулио Цезаре Аранзи (Giulio Cesare Aranzi) впервые описал структуру головного мозга, наглядно похожего на морского коня, и применил термин *hippocampus* (*puc. 1, 6*). Ранее этот отдел головного мозга был известен

Рисунок 1. Медиобазальные отделы височной доли больших полушарий головного мозга:

- а иллюстрация гиппокампа с акцентом на локализацию по отношению к другим структурам головного мозга (вид сбоку), гиппокамп располагается в обоих полушариях и занимает значительную часть височной доли вокруг бокового желудочка;
- **6** показано, что гиппокамп и свод (форникс) мозга человека похожи на морского конька (*hippocampus*), анатомический препарат, подготовленный László Seress в 1980 году;
- **в** на примере MPT головного мозга ребенка (сагиттальный срез) показано расположение и нейроанатомия гиппокампа (розовый цвет) [по данным Washington University Early Emotional Development Program];
- **г** пример MPT головного мозга взрослого (в трех проекциях сканирования и в трехмерном изображении), гиппокамп показан голубым цветом, амигдала (миндалевидное тело) – желтым цветом.



только как центр обоняния. В начале XX в. отечественным нейрофизиологом В.М. Бехтеревым была установлена роль гиппокампа в поддержании функции памяти человека ($puc.\ 2,\ a-\delta$).

Впервые склероз гиппокампа был описан в 1825 г. французскими анатомами Bouchet и Cazauvieilh при исследовании мозга больных, которые страдали частыми эпилептическими приступами. В 1880 г. Sommer при микроскопии выявил в гиппокампе так называемый гистологический паттерн (сектор Зоммера или СА1): гибель пирамидных нейронов в основании височного рога. При микроскопии отмечалось визуальное сходство с рогом египетского бога Амона, поэтому данная патология носит название «склероз Амонова рога». В то время данное открытие не вызвало всеобщего интереса, поскольку эпилепсия считалась больше «душевным» заболеванием, чем морфологическим [1, 4, 7]. Однако и до настоящего времени склероз гиппокампа (или Амонова рога) и его отношение к эпилепсии остается предметом споров и дискуссий.

Гиппокамп представляет собой впячивание серого вещества за счет гиппокампальной борозды со

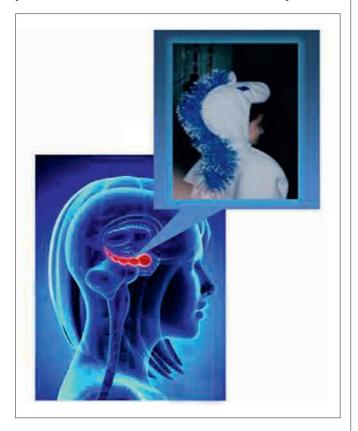


Рисунок 2. Гиппокамп (а) связан с консолидаций памяти и эмоций человека: воспоминание о личном опыте, например, об одном праздновании Нового года, будет в течение всей жизни храниться в гиппокампе (б) [детская фотография автора статьи А.В. Дюжаковой в костюме лошадки, 2002 г.]

стороны медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка. Гиппокамп хорошо виден в полости нижнего рога в виде булавовидного тела (рис. 1, а). Гиппокамп у переднего продырявленного вещества загибается в виде крючка (uncus, латин.), являясь центром обоняния [5, 8].

Нейроны гиппокампа характеризуются высокой представленностью глюкокортикоидных рецепторов, которые делают его более уязвимым к долгосрочному стрессу, чем большинство других областей мозга [9]. Ассоциированные со стрессом нейростероиды влияют на гиппокамп, по крайней мере, тремя способами: во-первых, за счет снижения возбудимости некоторых нейронов гиппокампа; во-вторых, путем ингибирования генеза новых нейронов в зубчатой извилине; в-третьих, вызывая атрофию (дегенерацию) дендритов в пирамидальных клетках в области СА-3 гиппокампа. По крайней мере, некоторые из этих эффектов, как представляется, обратимы, если стресс будет прекращен. С другой стороны, получены доказательства (в результате исследований на лабораторных животных, крысах), что стресс, перенесенный вскоре после рождения, может необратимо повлиять на функции и структуру гиппокампа, что сохраняется в течение всей жизни (рис. 2) [10]. Несмотря на то, что повреждение гиппокампа в виде МВС является наиболее частой причиной медиобазальной височной эпилепсии, в настоящее время остается открытым вопрос о том, что первично: влияние МВС на развитие эпилепсии или кумулятивное влияние эпилептических приступов на развитие МВС? [11]. Височная эпилепсия, развившаяся после атипичных фебрильных приступов, часто ассоциируется со склерозом гиппокампа как физическим шрамом головного мозга человека (рис. 3).

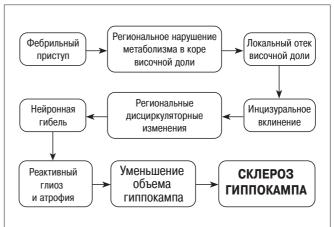


Рисунок 3. Влияние фебрильных приступов на развитие мезиального височного склероза [14, 15; адаптировано М.А. Строгановой, 2014].

Этиопатогенез

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению развития МВС, проводимых с использованием современных прижизненных, а также патоморфологических методов, в настоящее время нет однозначного мнения и установленных причин развития данного состояния. МВС имеет 3 пика возрастного дебюта – в 6, 15 и реже в 27 лет. Современные авторы считают основными причинами развития МВС атипичные фебрильные приступы у детей в возрасте до 1 года или старше 5 лет, характеризующиеся большей продолжительностью, частой повторяемостью за период одного заболевания, длительностью приступа более 15 минут; перинатальную патологию нервной системы, чаще после 28 недели гестации, а также интракраниальные инфекции [12, 13].

Сформировано четыре ведущие теории развития MBC [14, 15]: 1) теория влияния фебрильных приступов как инициального триггера (рис. 3); 2) теория острых нарушений регионарного кровообращения в бассейне парамедиальных и терминальных ветвей задней мозговой артерии; 3) теория нарушения гистогенеза в палеокортексе височной доли в результате инициирующего стресс-фактора, воздействующего на онтогенез в период 17—21 недели внутриутробного развития, приводящего к формированию кортикальных гетеротопий в белом веществе височной доли и фокальных (мультифокальных) кортикальных дисплазий; 4) суперпозиционная теория формирования MBC [15].

Подавляющее большинство исследователей указывают на характер взаимосвязи частых фебрильных приступов и МВС [16]. Ряд авторов считают, что даже единичные фебрильные приступы приводят к необратимым изменениям в гиппокампе в виде избирательной гибели нейронов. В пользу этого утверждения и одноименной теории свидетельствует факт нарастания атрофических изменений и склерозирования гиппокампа на фоне продолжающихся фебрильных приступов, что регистрируется при динамических МР-исследованиях [17, 18].

Однако существует мнение, что в генезе развития МВС играет значительную роль генетическая предрасположенность. Известно, что для некоторых эпилептических синдромов, генетически обусловленных, таких как синдром Драве, генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс (ГЭФП+), характерно развитие фебрильных приступов на фоне лихорадки как дебют заболевания. Также известно, что в семьях с ГЭФП+ и семейными фебрильными приступами, связанными

с мутациями натриевых каналов нейронов центральной нервной системы, нередко встречается развитие МВС [19, 20]. При семейной височной эпилепсии у некоторых членов семьи возможно развитие МВС. Таким образом, можно предположить еще одну теорию о генетической предрасположенности к развитию МВС, хотя тип наследования до сих пор неизвестен и, вероятно, вариабелен [19, 21, 22].

Следует также отметить роль персистирования герпесвирусной инфекции (вирус герпеса человека 6-го типа — ВГЧ-6) в медиобазальных отделах височной доли в этиологии МВС. При этом отмечается, что ВГЧ-6 в ткани мозга обнаруживается даже при отсутствии воспалительных изменений. В отдельных случаях вирус герпеса вызывает энцефалит с характерным поражением височной доли и лимбических структур [12, 19]. Как известно, хронический герпесвирусный энцефалит встречается у детей нередко, и необходимо помнить о нем, как об одной из причин развития МВС [19, 23, 24].

Диагностика

Не все методы нейровизуализации могут быть высокоинформативны в диагностике структурнофункционального гиппокампального поражения. Компьютерная томография (КТ) головного мозга не позволяет установить диагноз МВС, но наличие косвенных признаков, таких как снижение объемных показателей височной доли, расширение нижнего рога бокового желудочка в определенной степени являются предпосылками к более углубленному исследованию изменений височной доли [25]. «Золотым стандартом» диагностики МВС на современном этапе развития здравоохранения является проведение высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. $1, \, \theta$ - ϵ). MBC характеризуется атрофией или склерозом гиппокампа, наличием при гистологическом исследовании потери нейронов и глиозом в СА-1, СА-3 и СА-4 его областях, но до внедрения МРТ в клиническую практику прижизненная или дооперационная диагностика этой патологии была невозможна. МРТ позволяет диагностировать МВС с высокой чувствительностью и специфичностью, когда потеря нейронов гиппокампа составляет, по крайней мере, 50% [18]. МРТ-признаки МВС: атрофия гиппокампа, усиление сигнала в Т2-взвешенном и FLAIR режимах сканирования, понижение интенсивности сигнала в Т1-взвешенном режиме сканирования (для обнаружения этих признаков должно быть выполнено МРТ-исследование в коронарных срезах, перпендикулярно длинной

оси структур гиппокампа). При проведении МРспектроскопии медиобазальных отделов височных долей больших полушарий головного мозга диагностируется характерное для МВС снижение пика метаболита N-ацетиласпартата (NAA) как маркера снижения нейрональной плотности в области гиппокампа [26].

Лечение

Медиобазальная височная эпилепсия является одной из труднокурабельных форм симптоматической фокальной эпилепсии у детей старше 12 лет и у взрослых. Трудности лекарственной терапии этого заболевания обусловлены структурно-функциональными особенностями нейронов, составляющих так называемую старую височную кору (палеокортекс) или мезиальный височный комплекс, включающий гиппокапм, миндалевидное тело (амигдалу), парагиппокампальную извилину. Нейрональная сеть, образующая эти структуры, обладает повышенной способностью к генерированию патологической электрической активности, являющейся причиной эпилептического приступа. Лечение медиобазальной височной эпилепсии требует назначения больших доз противоэпилептических препаратов; как правило, возникает необходимость в их комбинации. Тем не менее, эффективность медикаментозной терапии невелика. Доля больных с достижением полной ремиссии, то есть отсутствием эпилептических приступов на длительный срок (более 5 лет), составляет от 11 до 25%. Снижение частоты приступов в два раза и более отмечается лишь в 60% случаев даже при адекватно подобранной терапии. По результатам различных исследований абсолютная резистентность к медикаментозному лечению фиксируется у 6-40% больных [26]. В целом, приступы удается контролировать лишь у 25-42% больных с медиобазальной височной эпилепсией, несмотря на применение все новых и новых противоэпилептических препаратов. С течением времени медиобазальная височная эпилепсия становится фармакорезистентной, наблюдается феномен «ускользания» от терапии - новый лекарственный препарат оказывает лишь временный лечебный эффект, затем приступы возобновляются вновь [27].

В связи с этим, наряду с лекарственной терапией, используются различные немедикаментозные методы лечения, в частности нейрохирургические, которые включают 2 основных вида вмешательства: передняя височная лобэктомия с резекцией мезиальных структур височной доли и селективная амигдалогиппокампэктомия. Нейрохирургическое

лечение показано пациентам с установленным фактором фармакорезистентности, подтвержденным с помощью высокоразрешающей МРТ, односторонним мезиальным височным склерозом и с небольшой длительностью заболевания. По данным медицинского центра Бетеля (Германия), полная ремиссия приступов после нейрохирургического лечения наступает в 73% случаев [16, 27].

Одним из эффективных немедикаментозных методов лечения MBC является стимуляция блуждающего нерва, или VNS-терапия. Этот метод лечения не является инвазивным по отношению к головному мозгу, поэтому полностью исключаются операционные риски, связанные с нейрохирургическим вмешательством. VNS-терапия может применяться у пациентов с большим стажем заболевания и двусторонним MBC.

В настоящее время применение рациональной фармакотерапии и различных вариантов немедикаментозного лечения позволяет в большинстве случаев добиться ремиссии эпилептических приступов и значительного улучшения качества жизни пациентов.

Клинический случай. Больная М., 1989 г.р. (25 лет), с 2007 г. наблюдалась в Неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого г. Красноярска (далее — НЦ УК) по поводу резистентной к монотерапии и комбинированной терапии противоэпилептическими препаратами криптогенной (предположительно симптоматической, но с неуточненной причиной) височной эпилепсии.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 9 месяцев на фоне острой респираторной вирусной инфекции у девочки развился вторично-генерализованный тонический фебрильный приступ. Была назначена противосудорожная терапия, которую девочка не получала по решению родителей, поскольку девочка росла и развивалась в соответствии с возрастом, не отличаясь от сверстников. В 3 года фебрильный приступ повторился, протекал однотипно с первым. Детским неврологом поликлиники по месту жительства назначена противоэпилептическая терапия препаратом карбамазепина в среднетерапевтических возрастных дозах, который девочка принимала регулярно, «светлый промежуток» без приступов продолжался до 15-летнего возраста. Однако в подростковом возрасте (в 2007 г.) отмечен дебют эпилепсии в виде афебрильных ночных приступов (перед засыпанием или во время сна) в виде пароксизмального крика на фоне измененного уровня сознания ребенка, тризма жевательной мус-

кулатуры, напряжения и вытягивания конечностей и туловища, цианоза носогубного треугольника. Девушке проведена коррекция лечения - назначена политерапия (топирамат + вальпроевая кислота, затем топирамат + окскарбазепин), в течение 3 лет достигнута фармакоиндуцированная ремиссия на политерапии. С 2010 г. в связи с развитием нежелательных лекарственных явлений у пациентки (вальпроат-индуцированное ожирение II-III ст., гепатопатия, топирамат-индуцированный синдром Ландольта, тревожно-депрессивный синдром), пациенткой самостоятельно в порядке самолечения произведена коррекция схемы и дозы принимаемых противоэпилептических препаратов - переход на монотерапию топираматом в дозировке 200 мг/сут. В течение 1,5 лет наблюдалась нестойкая фармакоиндуцированная клиническая ремиссия при сохранении интериктальной (внеприступной) фокальной эпилептиформной активности в медиобазальных отделах височной доли левого полушария. После чего на фоне затянувшейся стрессогенной ситуации у пациентки появились короткие комплексные адверсивные приступы с насильственным поворотом головы в сторону без автоматизмов (чаще) или с ручными автоматизмами «перебирания края одежды» (реже) и последующим «обмяканием» (вторично генерализованной мышечной атонией) длительностью до нескольких секунд. Пациентка переведена на политерапию, включая топирамат (100 мг/сут) + вальпроат натрия с замедленным высвобождением (300 мг/сут), на фоне чего была вновь достигнута нестойкая клиническая ремиссия приступов. По плану диспансерного наблюдения пациентки у невролога-эпилептолога НЦ УК с 2007 г. каждые 6 месяцев проводился видео-ЭЭГ-мониторинг. В 2011 г., несмотря на клиническую ремиссию приступов на фоне противоэпилептической терапии, сохранялся негрубый интериктальный фокус эпилептиформной активности в левой височной области с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации. В течение последующих 2 лет интериктальная эпилептиформная активность не зарегистрирована, но затем (в начале 2013 г.) вновь «активизировался» негрубый фокус эпилептиформной активности в медиобазальных отделах височной доли левого полушария головного мозга. Пациентке предложено проведение высокопольной МРТ головного мозга по программе диагностики эпилепсии, поскольку на предыдущих исследованиях (с мощностью магнитного поля менее 1,0 Тесла) патологических изменений головного мозга не выявлено. Однако от проведения исследования пациентка отказалась. В последующем, при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга длительностью 3 часа (29.11.2013 г.), отмечена отрицательная динамика — зарегистрирован устойчивый фокус фокальной эпилептиформной активности в медиобазальных отделах височной доли левого полушария с тенденцией к распространению на лобные отделы соименного полушария и феноменом вторичной билатеральной синхронизации.

В связи с резистентной височной эпилепсией 30.12.2013 г. после повторной разъяснительной беседы невролога-эпилептолога НЦ УК с пациенткой и ее мамой впервые проведена высокопольная МРТ головного мозга с получением мультипланарных реконструкций DWI, SWI, FLAIR с толщиной срезов 1-2 мм, а также МР-спектроскопия на базе МРТ центра ЛДЦ МИБС Красноярск. Выявлено уменьшение в объеме левого гиппокампа, структура его была неоднородная с участками гиперинтенсивного по Т2 сигнала, обусловленного дегенеративными, глиозными изменениями. Архитектоника левого гиппокампа сглажена, отмечалось повышение ИКД в левом гиппокампе в сравнении с симметричными отделами контралатерального гиппокампа, что свидетельствовало о снижении «плотности» вещества мозга (рис. 4). При MPспектроскопии области гиппокампов отмечено значительное снижение уровня NAA в левом гиппокампе. Таким образом, при проведении МРТ головного мозга и МР-спектроскопии впервые выявлена нейрорадиологическая картина МВС слева с признаками значительной нейрональной дисфункции и метаболическими нарушениями.

Для уточнения показаний к нейрохирургическому лечению МВС дополнительно проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга в Санкт-Петербурге: обнаружены признаки гипометаболизма глюкозы в височной и лобной областях, островке Рейля левого полушария головного мозга (рис. 5).

Таким образом, благодаря проведению высокопольной МРТ, МР-спектроскопии и ПЭТ головного мозга, в 2013 г. была уточнена причина медиобазальной височной эпилепсии и резистентности приступов к моно- и политерапии противоэпилептическими препаратами в максимальных переносимых дозировках. Пациентка была направлена на консультацию нейрохирурга НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва) с целью решения вопроса о возможности оперативного лечения МВС; 27.07.14 г. девушке проведена антеромедиальная височная лобэктомия с ипсилатеральным картированием зон речи, послеоперационный период протекал гладко, приступы не повторялись.

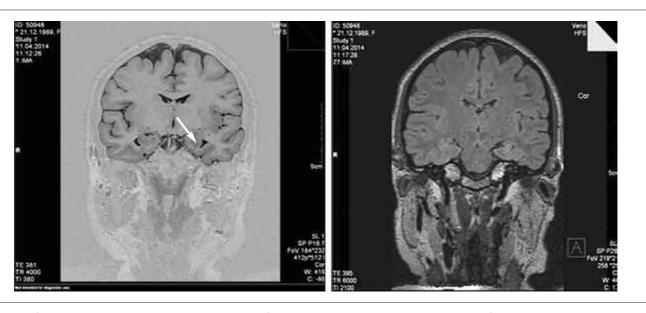


Рисунок 4. МРТ головного мозга пациентки М., 25 лет, с фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсией: на коронарных срезах в Т2- и FLAIR-режимах сканирования мезиальный височный склероз слева указан белой стрелкой.

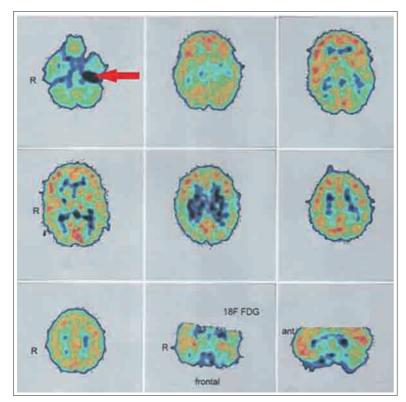


Рисунок 5. ПЭТ головного мозга пациентки М., 25 лет, с фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсией на фоне мезиального темпорального склероза: красной стрелкой указан очаг гипометаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височной доли левого полушария.

В настоящее время пациентка продолжает диспансерное наблюдение у невролога-эпилептолога НЦ УК, принимает топирамат 300 мг/сут, дозировка окскарбазепина снижена с 300 до 150 мг/сут.

По данным повторных (1 раз в 2 месяца) видео-ЭЭГ-мониторингов бодрствования и сна отмечена отчетливая позитивная динамика - улучшение корковой ритмики, отсутствие фокальной эпилептиформной активности. При проведении зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн патологии со стороны зрительных афферентных путей не выявлено. В связи с послеоперационным умеренно выраженным тревожно-фобическим синдромом пациентке проведен курс индивидуальной психотерапии в комбинации с курсовым приемом селективного ингибитора обратного захвата серотонина – эсциталопрама 10 мг/сут, отмечена выраженная позитивная динамика в виде уменьшения тревожности, улучшения настроения, появления планов на будущее, девушка планирует трудоустройство по профессии (имеет высшее экономическое образование). Мама пациентки отметила, что у дочери в настоящее время улучшился характер, нет резких перепадов настроения, она стала более общительна, доброжелательна.

Обсуждение

Международная противоэпилептическая лига (ILAE) разграничивает понятия «приступ» и «эпилепсия». При этом «приступ» определяется как «переходное появление признаков и/или симптомов

из-за неправильной синхронной нейронной активности в головном мозге», а «эпилепсия» — как «расстройство головного мозга, характеризующееся прочной (устойчивой) предрасположенностью к генерации эпилептических приступов».

Нами проиллюстрирована динамика эпилептогенеза (*puc.* 6) на примере собственного многолетнего клинического наблюдения за пациенткой с инициацией (дебютом) повреждения гиппокампа в младенческом возрасте (с 9 месяцев жизни) после

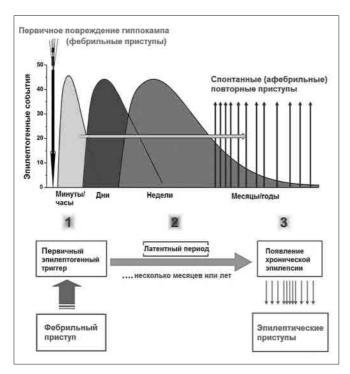


Рис. 6. Динамика формирования фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсии на фоне мезиального височного склероза вследствие инициации повреждения гиппокампа во время повторных фебрильных приступов в раннем детском возрасте

[29, адаптировано Н.А. Шнайдер, 2014]: Эпилептогенез является процессом, при котором нормальный головной мозг становится все эпилептическим из-за первичного повреждения или факторов риска, таких как транзиторное нарушение мозгового кровообращения, инсульт, нейроинфекция, повторные фебрильные и афебрильные приступы. Развитие эпилепсии может быть описано в три этапа: (1) первоначальное событие (эпилептогенное событие); (2) латентный период (период молчания, нет эпилептиформной активности); (3) хронический период со спонтанными рецидивирующими эпилептическими приступами. Хотя точные механизмы, лежащие в основе пространственных и временных событий, остаются неясными, эпилептогенез может включать взаимодействие острых и отсроченных анатомических, молекулярных и физиологических событий, которые являются одновременно сложными и многогранными. Первичный триггерный (провоцирующий) фактор активирует различные события сигнализации, такие как воспаление, окисление, апоптоз, нарушения нейрогенеза и синаптической пластичности, которые в конечном итоге приводят к структурным и функциональным изменениям в нейронах. Эти изменения в конечном итоге проявляются как ненормальная (патологическая) возбудимость нейронов и спонтанные эпилептические приступы.

двух повторных атипичных фебрильных приступов, с формированием волнообразного течения медиобазальной височной эпилепсии после латентного периода («светлого промежутка») в течение 12 лет (с 15-летнего возраста), с развитием фармакорезистентности приступов к противоэпилептическим препаратам 1-го и 2-го поколения в моно- и политерапии в течение 10 лет (к 25-летнему возрасту).

Заключение

МВС представляет собой состояние, для которого характерны мультифакторность природы заболевания, уникальность в развитии патологических изменений и неразрывная связь с фебрильными приступами. Важна настороженность врачей общей практики, педиатров и детских неврологов к проблеме запуска развития МВС после атипичных фебрильных приступов [28] и применение современных высокоинформативных нейрорадиологических методов для диагностики МВС [18], что во многом определяет тактику медикаментозного и немедикаментозного, в том числе нейрохирургического, лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- ILAE report. Commission on terminology and classification. Epilepsia. 2001; 42 (6): 796–803.
- 2. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В. и др. Эпидемиология детской эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2012; 74 (2): 44–50.
- 3. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии. 2000; 100 (9): 48-57.
- 4. Гатауллина С.Х., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Мезиальный височный склероз и его роль в развитии палеокортикальной височной эпилепсии (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2008; 3 (3): 31–40.
- Eid T., Brines M.L., Cerami A. et al. Increased expression of erythropoietin receptor on blood vessels in the human epileptogenic hippocampus with sclerosis. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2004; 63 (1): 73-83.
- 6. Beaumanoir A., Roger J. Historical notes: from psychomotor to limbic seizures. In: Avanzini G., Beaumanor A., Mira L. Limbic Seizures in Children. Milan: John Libbey, 2001; 8: 1–6.
- 7. Bender R.A., Dube C., Gonzalez-Vega R. et al. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. Hippocampus. 2003; 13 (3): 399–412.
- 8. Bocti C., Robitaillic Y., Diadori P. et al. The pathological basisof TLE in childhood. Neurology. 2003; 60(2): 162–3.
- 9. Joels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. Eur J Pharmacol. 2008; 583 (2–3): 312–21.

- 10. Garcia-Segura L.M. Hormones and brain plasticity. 2009. Oxford University Press USA. ISBN 978-0-19-532661-1.
- 11. Sloviter R.S. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. C R Biol. 2005; 328 (2): 143-53.
- 12. Hall B.C., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Human Herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complication and reactivation. The New England Journal of Medicine. 1994; 331 (7): 432–8.
- 13. Hamelin S., Pallud J., Haussler U. et al. Modifications of hippocampal epileptogenesis by prolonged hyperthermic seizures in the immature mouse. Epilepsia. 2005; 46 (8): 105–7.
- 14. Hetherington H., Kenneth P. Vives, Kuzniecky R. I. et al. Thalamic and hippocampal injury in TLE by NAA spectroscopic imaging Epilepsia. 2005; 46 (8): 107–8.
- 15. Kobayashi E., Lopes-Cendes I., Sousa S.C. et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. Neurology. 2001; 56 (2): 166–72.
- 16. Lerner-Nationali M., Rigau V., Crespel A. et al. Neo-vascularisation of the hippocampus in adult MTLE patients: evidens for angiogenic processes. Epilepsia. 2005; 46 (6): 276–8.
- 17. Mathern G.W., Babb T.L., Leite J.P. et al. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. Epilepsy Res. 1996; 26 (1): 151–61.
- 18. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Батухтин Е.Н., Молгачев А.А. Современные методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии. Красноярск, 2007: 102 с.
- 19. Ng Y.T., McGregor A.L., Duane D.C., et al. Childhood Mesial Temporal Sclerosis. J Child Neurology. 2006; 21 (6): 512-7.
- 20. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2006; 314(5796): 130–3.
- 21. Mikaeloff Y., Jambaqui I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudoencephalitis. Epilepsy Res. 2006; 69(1): 67–79.
- 22. Берснев В.П., Степанова Т.С., Зотов Ю.В. и др. Клиниконейродинамические аспекты хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2004; 4: 11–8.
- 23. Деконенко Е.П., Леонтьева И.Я., Мартыненко И.Н. и др. Рецидивирующий герпетический энцефалит у детей: описание случая и обзор литературы. Невролог. журн. 2008; 13 (5): 19–25.
- 24. Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами *Herpes viridae*. Проблемы женского здоровья. 2014; 9 (1): 58–69.
- 25. Nelson P. et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. Brain. 2011; 134 (5): 1506–18.
- 26. Oliva M., Berkovic S.F., Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. Epilepsia. 2012; 53(11): 1849–59.

- 27. Donati D., Akhyani N. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial TLE surgical brain resections. Neurology. 2003; 61 (10): 1405–11.
- 28. Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П., Дюжакова А.В. Фебрильные приступы у детей. Справочник врача общей практики. 2014; 12: 47–55.
- 29. Reddy DS Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. Front Cell Neurosci. 2013;7:115.

References

- 1. ILAE report. Commission on terminology and classification. Epilepsia. 2001; 42 (6): 796–803.
- 2. Shnayder N.A., Shapovalova E.A., Dmitrenko D.V. et al. Epidemiology of child epilepsy. Sibirskoe meditcinskoe obozrenie. 2012; 74 (2): 44–50.
- 3. Mukhin K.Yu. Temporal lobe epilepsy. J Neurology Psychiatry. 2000; 100 (9): 48-57.
- Gataullina S.H., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Mesial temporal sclerosis and its role in development of paleocortical temporal lobe epilepsy (a review). Russian Journal of Child Neurology. 2008; 3 (3): 31–40.
- Eid T., Brines M.L., Cerami A. et al. Increased expression of erythropoietin receptor on blood vessels in the human epileptogenic hippocampus with sclerosis. J Neuropathol. Exp. Neurol. 2004; 63 (1): 73–83.
- 6. Beaumanoir A., Roger J. Historical notes: from psychomotor to limbic seizures. In: Avanzini G., Beaumanor A., Mira L. Limbic Seizures in Children. Milan: John Libbey, 2001; 8: 1–6.
- 7. Bender R.A., Dube C., Gonzalez-Vega R. et al. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. Hippocampus. 2003; 13 (3): 399–412.
- 8. Bocti C., Robitaillic Y., Diadori P. et al. The pathological basis of TLE in childhood. Neurology. 2003; 60(2): 162–3.
- 9. Joels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. Eur J Pharmacol. 2008; 583 (2-3): 312-21.
- 10. Garcia-Segura L.M. Hormones and brain plasticity. 2009. Oxford University Press USA. ISBN 978-0-19-532661-1.
- 11. Sloviter R.S. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. C R Biol. 2005; 328 (2): 143-53.
- 12. Hall B.C., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Human Herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complication and reactivation. The New England Journal of Medicine. 1994; 331 (7): 432–8.
- 13. Hamelin S., Pallud J., Haussler U. et al. Modifications of hippocampal epileptogenesis by prolonged hyperthermic seizures in the immature mouse. Epilepsia. 2005; 46 (8): 105–7.
- 14. Hetherington H., Kenneth P. Vives, Kuzniecky R. I. et al. Thalamic and hippocampal injury in TLE by NAA spectroscopic imaging Epilepsia. 2005; 46 (8): 107–8.

- 15. Kobayashi E., Lopes-Cendes I., Sousa S.C. et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. Neurology. 2001; 56 (2): 166–72.
- 16. Lerner-Nationali M., Rigau V., Crespel A. et al. Neo-vascularisation of the hippocampus in adult MTLE patients: evidens for angiogenic processes. Epilepsia. 2005; 46 (6): 276–8.
- 17. Mathern G.W., Babb T.L., Leite J.P. et al. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. Epilepsy Res. 1996; 26 (1): 151–61.
- 18. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Batukhtin E.N., Molgachev A.A. Modern methods of neuroimaging in diagnosis of epilepsy. Krasnoyarsk, 2007: 102.
- 19. Ng Y.T., McGregor A.L., Duane D.C., et al. Childhood Mesial Temporal Sclerosis. J Child Neurology. 2006; 21 (6): 512-7.
- 20. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2006; 314(5796): 130–3.
- 21. Mikaeloff Y., Jambaqui I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudoencephalitis. Epilepsy Res. 2006; 69(1): 67-79.
- 22. Bersnev V.P., Stepanova T.S., Zotov Yu.V. et al. Clinical and neurophysiological aspects of surgical treatment of pharma-

- coresistant epilepsy. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2004; 104(4): 11–8.
- 23. Dekonenko E.P., Leontieva I.Ya., Martinenko I.N. et al. Recurrent herpetic encephalitis in children: a case report and literature review. Neurological journal. 2008; 13 (5): 19–25.
- 24. Shnayder N.A., Panina Yu.S., Dimitrenko D.V. et al. Parainfectious limbic encephalitis associated with Herpes viridae viruses. Problems of women health. 2014; 9 (1): 58–69.
- 25. Nelson P. et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. Brain. 2011; 134 (5): 1506–18.
- Oliva M., Berkovic S.F, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. Epilepsia. 2012; 53(11): 1849–1859.
- 27. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial TLE surgical brain resections. Neurology. 2003; 61 (10): 1405–11.
- 28. Stroganova M.A., Shnayder N.A., Martynova G.P., Diuzhakova A.V. Febrile seizures in children. Directory general practitioner 2014; 12: 47–55.
- 29. Reddy D.S. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. Front Cell Neurosci. 2013; 7: 115.

Статья поступила 01.11.2014. Принята к печати 02.03.2015.

СПИСОК СТАТЕЙ, РАЗМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ» В 2014 ГОДУ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гусева Е.С., Ларёва Н.В., Лига М.Б., Лобунцова А.К., Савватеева С.Г., Сизова О.А. Мониторинг вариабельности ритма сердца у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Том 9, №1, стр. 5—10. (Чита)

Скрябина В.В. Значение количественной оценки лейкоцитарного индекса интоксикации в прогнозировании поздних гестозов. Том 9, №1, стр. 11-18. (Пермь)

Ветров В.В., Иванов Д.О., Сукманюк С.Ю. Влияние маршрутизации беременных на показатели перинатальной смертности в Н-ской области. Том 9, №1, стр. 19—22. (Санкт-Петербург)

Костенкова Н.В., Старикова Н.Л. Эмоциональные расстройства и их взаимосвязь с повышенной возбудимостью корковых нейронов у пациенток с головной болью напряжения. Том 9, №1, стр. 23-29. (Пермь)

Эльгаров А.А., Тагирова М.М., Эльгаров М.А., Калмыкова М.А., Татарова З.И. Сердечно-сосудистый риск у женщин, находящихся в учреждениях уголовно-исправительной системы. Возможно ли управление психосоматическим состоянием? Том 9, N1, стр. 30—37. (Нальчик)

Уразгильдеева С.А., Темиров А.А., Корнюшина М.К., Гуревич В.С. Взаимосвязь выживаемости женщин высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в постменопаузе с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. Том 9, №1, стр. 38—43. (Санкт-Петербург)

Труфанов Г.Е., Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А., Рязанов В.В., Шмидт А.А., Ипатов В.В., Иванов Д.О. Магнитно-резонансная пельвиметрия: диагностика риска клинически узкого таза и дистоции плечиков в конце третьего триместра беременности. Том 9, №1, стр. 44—51. (Санкт-Петербург)

Павловская Е.А., Автандилов А.Г., Верткина Н.В., Пухаева А.А., Кечкер М.И. Динамика интервала QT при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий амиодароном и триметазидином у мужчин и женщин. Том 9, №2, стр. 5—9. (Москва)

Брыткова Я.В., Гомова И.С., Татаринова О.В., Стрюк Р.И. Нефропротективный эффект комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с артериальной гипертонией в перименопаузе. Том 9, №2, стр. 10-17. (Москва)

Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Николаев К.Ю., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И., Латынцева Л.Д., Екимова Ю.С., Костюк Т.А. Распространенность субдепрессии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и ее связь с демографическими и социально-экономическими факторами. Том 9, №2, стр. 18—26. (Новосибирск)

Руяткина Л.А., Куликов В.Ю., Исхакова И.С., Руяткин Д.С. Формирование сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе. Том 9, N2, стр. 27—35. (Новосибирск)

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т., Муравьева А.В., Говорина Ю.Б. Контроль над эпилептическими приступами во время беременности. Том 9, №2, стр. 36-45. (Красноярск)

Овсянников Ф.А., Иванов Д.О. Оценка эффективности эндоваскулярной эмболизации маточных артерий при оперативном родоразрешении у пациенток с предлежанием и вращением плаценты. Том 9, №2, стр. 46-51. (Санкт-Петербург)

Соболева Д.Е., Дора С.В., Волкова А.Р., Тер-Оганесянц Э.А. Оценка эффективности массовой профилактики йододефицита среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге. Том 9, №2, стр. 52-56. (Санкт-Петербург)

Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Вьюгов В.А., Воинов В.А., Иванов Д.О., Батракова Т.В., Рощупкина И.А., Васильев В.Е. Роль лечебных плазмоэксфузий (аферезных технологий) в лечении беременных с резус-иммунизацией. Том 9, №2, стр. 57—66. (Санкт-Петербург)

Глезер М.Г., Карпов Ю.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. от лица участников программы ФОРТИССИ-МО Влияние Нолипрела А Би форте на качество жизни пациентов с артериальной гипертонией зависимости от пола пациентов. Результаты Программы ФОРТИССИМО. Том 9, №3, стр. 5—13. (Москва).

Ларина В.Н., Кудина Е.В., Егоров П.В. Факторы риска развития ортостатической гипотонии и ее клиническая значимость у женщин с артериальной гипертонией. Том 9, №3, стр. 14-21. (Москва)

Мацкевич С.А., Барбук О.А., Атрощенко Е.С. Гендерные особенности течения возвратной (постоперационной) стенокардии. Том 9, №3, стр. 22—29. (Минск Беларусь)

Хутиева М.Я., Чеботарева Ю.Ю. Медико-социальные особенности у женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от паритета родов. Том 9, \mathbb{N}_{2} , стр. 30-36. (Ростов-на-Дону)

Владимирова Н.Ю., Дорофеев Е.Е., Ветров В.В., Иванов Д.О. Результаты повторных и одиночных курсов плазмафереза при лечении беременных с резус-иммунизацией в Хабаровском крае. Том 9, Neg 3, стр. 37—45. (Хабаровск, Санкт-Петербург)

Туленков А.М. Состояние здоровья женщин, содержащихся в местах лишения свободы Приволжского федерального округа. Том 9, №3, стр. 46-50. (Ижевск)

Авдеева М.В., Лучкевич В.С., Лобзин Ю.В. Функциональные возможности центров здоровья в идентификации донозологических отклонений со стороны сердца у женщин. Том 9, №4, стр. 5-13. (Санкт-Петербург)

Баринова И.В., Бланкова З.Н., Кузьмина А.Е., Кочетов А.Г., Федотенков И.С., Шария М.А., Агеев Ф.Т., Терновой С.К. Распространенность и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты у женщин с различным сердечно-сосудистым риском и постменопаузальным остеопорозом. Том 9, №4, стр. 14—23. (Москва)

Петрова В.Б., Болдуева С.А., Петрова А.Б., Захарова О.В., Ефимов Н.В., Александров Н.Ю. Оценка болевой чувствительности у больных с кардиальным синдромом X методом определения ноцицептивного флексорного рефлекса. Том 9, №4, стр. 24—30. (Санкт-Петербург) **Хаишева Л.А., Шлык С.В., Разумовский И.В., Гарина И.А., Девришбекова З.М.** Сосудистое ремоделирование у пациентов с артериальной гипертонией, гендерные особенности. Том 9, №4, стр. 31—39. (Ростов-на-Дону)

Коновалов П.В., Ветров В.В., Митрофанова Л.Б., Овсянников Ф.А., Иванов Д.О., Штайц А.С. Морфологическое исследование миометрия при пролапсе гениталий у женщин в периоде постменопаузы. Том 9, №4, стр. 40—47. (Санкт-Петербург)

Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Добросельский В.Н., Ерёмин М.В., Ростовцева М.В., Смирнова Т.А., Литвинова М.В., Кумукова З.В. Гендерные особенности показателей центрального аортального давления у лиц молодого возраста. Том 9, №4, стр. 48—56. (Ставраполь)

ЛЕКЦИИ

Давидович И.М., Маренин С.Н. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция — мужская проблема и женское здоровье. Том 9, №2, стр. 67—74. (Хабаровск)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю. Современные аспекты регуляции менструального цикла в периоде полового созревания. Том 9, №1, стр. 52-57. (Ростов-на-Дону)

Ларина В.Н., Располова Т.Н., Барт Б.Я. Роль биохимических маркеров костного метаболизма в диагностике и контроле лечения остеопороза у женщин. Том 9, №2, стр. 52-57. (Москва)

Шевченко А.О., Шилова Ю.В., Шевченко О.П., Дворянкова Е.В. Особенности профилактики мозгового инсульта у лиц женского пола. Том 9, №3, стр. 51-63. (Москва)

Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Алексеева О.В. Нарушения сна у женщин. Том 9, №4, стр. 57–62. (Красноярск)

Степанова Е.В., Амлаев К.Р., Зафирова В.Б. Онкогинекологическая заболеваемость в РФ. Роль профилактики и приверженности к лечению. Том 9, №4, стр. 63-68. (Ставрополь)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Дмитренко Д.В., Крыжановская С.В., Молгачев А.А. Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами семейства Herpes viridae. Том 9, №1, стр. 58–69. (Красноярск)

Гайдукова И.З., Ребров А.П. Синдром Морганьи-Стюарта-Мореля, кардиомиопатия и повышение уровня аутоантител: сосуществующие или взаимосвязанные состояния? Том 9, №3, стр. 64—78. (Саратов)

Ветров В.В., Иванов Д.О., Ахмеджанова З.М., Митрофанова Л.Б., Коновалов П.В., Штайц А.С. Операция переливания донорских эритроцитов

плоду как причина послеродового метроэндометрита и сепсиса у матери. Том 9, №4, стр. 69-72. (Санкт-Петербург)

Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Николаева Т.Я. Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия у 13-летней девочки. Том 9, №4, стр. 73–79. (Красноярск)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Чухарева Н.А., Рунихина Н.К. Планирование беременности при ожирении и метаболическом синдроме с позиции врача-терапевта. Том 9, №1, стр. 70–74. (Москва)

Articles published in 2014

ORIGINAL ARTICLES

Guseva E.S., Lareva N.V., League M.B., Lobuntsova A.K., Savvateeva S.G., Sizov O. Monitoring heart rate variability pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Volume 9, No 1, p. 5–10.

Skryabina V.V. Importance of quantitative evaluation leukocytic intoxication index in predicting late gestosis. Volume 9, No 1, p. 11–18

Vetrov V.V., Ivanov D.O., Sukmanuk S.Y. The influence routation of pregnant women for figures perinatal mortality in N5sky region by the year 2012. Volume 9, No 1, p. 19–22.

Kostenkova N.V., Starikova N.L. Emotional disorders and their relationship to an increase in excitability of cortical neurons in patients with tension5type headache. Volume 9, No 1, p. 23–29.

Elgarov A.A., Tagirova M.M., Elgarov M.A., Kalmykova M.A., Tatarova Z.I. Risk of cardio5vascular disease in women who are in the criminal — executive institutions. Possible to control the psychosomatic state? Volume 9, No 1, p. 30–37.

Urazgildeeva S.A., Temirov A.A., Kornyushina M.K., Gurevich V.S. Relationship survival women high and very high cardio5vascular risk in postmenopausal

women with cholesterol levels and high5density lipoprotein Volume 9, No 1, p. 38–43.

Trufanov G.E., Shmedyk N.Yu., Vihtinskaya I.A., Ryazanov V.V., Shmidt A.A., Ipatov V.V., Ivanov D.O. Magnetic resonance pelvimetry in diagnostics of clinically narrow pelvis and shoulder dystocia risk at the end of the third trimester of pregnancy Volume 9, No 1, p. 44–51.

E.A. Pavlovskaya, A.G. Avtandilov, N.V. Vertkina, A.A. Puhaeva, M.I. Kechker QT interval dynamics in treatment of paroxysmal atrial fibrillation using amiodarone and trimetazidine in men and women Volume 9, No 2, p. 5–9.

Ya.V. Brytkova, I.S. Gomova, O.V. Tatarinov, R.I. Stryuk Nephroprotective effect of combined antihypertensive therapy in women with hypertension in perimenopausa Volume 9, No 2, p. 10–17

O.V. Tsygankova, D.Y. Platonov, K.Yu. Nikolaev, Z.G. Bondareva, Yu.I. Ragino, L.D. Latyntseva, Yu.S. Ekimova, T.A. Kostyuk Prevalence of subdepression in patients with chronic coronary heart disease and its association with demographic and socio5economic factors. Volume 9, No 2, p. 18–26.

L.A. Ruyatkina, V.Yu. Kulikov, I.S.Iskhakova, D.S.Ruyatkin Formation of diabetes mellitus (DM) type 2 in postmenopausal women Volume 9, No 2, p. 27–35.

- **D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, A.T. Egorova, A.V. Muravjeva, Yu.B. Govorina** Seizures control during pregnancy Volume 9, No 2, p. 36–45.
- **F.A.Ovsyannikov, D.O.Ivanov** Estimation of endovascular embolization of uterine arteries during surgical delivery in women with placenta previa and placenta accrete Volume 9, No 2, p. 46–51.
- **D.E. Soboleva, S.V. Dora, A.R. Volkova, E.A. Ter-Oganesyants** Assessment of iodine supplementation in women of reproductive age living in Saint-Peterburg Volume 9, No 2, p. 52–56.
- V.V. Vetrov, G.G. Baratashvili, M.A. Vyugov, V.A. Voinov, D.O. Ivanov, T.V. Batrakova, I.A. Rochupkina, V.E. Vasiliev The role of medical plasma exchanges (apheresis technology) in treatment by the pregnant women with rhesus5immunization Volume 9, No 2, p. 57–66.
- M.G. Gleser, Yu.A. Karpov, A.A. Avakian, E.B. Prokofieva on behalf of participants in the program FORTISSIMO Influence Noliprel A Bi5forte on the quality of life of hypertensive patients according to gender. The results of the program FORTISSIMO Volume 9, No 3, p. 5–13.
- **V.N. Larina, E.V. Kudina, P.V. Egorov** Risk factors of the orthostatic hypotension and their clinical importance in women with arterial hypertension Volume 9, No 3, p. 14–21.
- **S.A. Mackiewicz, O.A. Barbuk, E.S. Atroshchenko** Gender features of the course of reccurent (postoperative) angina Volume 9, No 3, p. 22–29.
- **M.Ja. Hutieva, Ju.Ju. Chebotareva** Medico-social characteristics of women of late reproductive age depending on the party of the childbirth Volume 9, No 3, p. 30–36.
- N.Y. Vladimirova, E.E. Dorofeev, V.V. Vetrov, D.O. Ivanov Results of repeated and single course plasmapheresis in treatment of pregnant women with Rh immunization in Khabarovsk region Volume 9, No 3, p. 37–45.
- **A.M. Tulenkov** Women's health, contained in confinement The Volga Federal District. Volume 9, No 3, p. 46–45.
- M.V. Avdeeva, V.S. Luchkevich, Y.V. Lobzin Functional possibilities health centers prenosological

- identifying cardiac abnormalities in women. Volume 9, No 4, p. 5–13
- 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 Volume 9, No 4, p. 14–23.
- 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 Volume 9, No 4, p. 24–30.
- L.A. Haisheva, S.V. Shlyk, I.V. Razumovsky, I.A. Garin, Z.M. Devrishbekova Vascular remodeling in patients with arterial hypertension, gender characteristics. Volume 9, No 4, p. 31–39.
- 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 Volume 9, No 4, p. 40–47.
- M.E. Evseveva, O.V. Sergeev, V.N. Dobroselsky, M.V. Eremin, M.V. Rostovtseva, T.A. Smirnov, M.V. Litvinov, Z.V. Kumukova Gender features of central aortic pressure in young adults. Volume 9, No 4, p. 48–56.

LECTURE

I.M. Davidovich, S.N. Marenin Hypertension and erectile dysfunction – a problem of men and women's health Volume 9, No 2, p. 57–66.

REVIEWS

- **I.G.Elesina, Yu.Yu Chebotareva.** Modern aspects of regulation menstrual cycle during puberty. Volume 9, No 1, p. 52–57.
- V.N. Larina, T.N. Raspopova, B.Ya. Bart Role of the biochemical markers of bone turnover for osteoporosis in women: utility in diagnosis and therapy monitoring Volume 9, No 2, p. 67–74
 - A.O. Shevchenko, Yu.V. Shilova, O.P. Shevchenko,

- **E.V. Dvoryankova** Features prevention of stroke in females. Volume 9, No 3, p. 51–63.
- **E.A. Kantimirova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova, O.V. Alekseeva** Sleep disorders in women. Volume 9, No 4, p. 57–62.
- **E.V. Stepanova, K.R. Amlaev, V.B. Zafirova** Gynecological cancer morbidity in the Russian Federation. The role of prevention and treatment adherence Volume 9, No 4, p. 63–68.

CLINICAL CASES

Shnayder N.A., Panina Yu.S., Dmitrenko D.V., Krjzhanovskaya S.V., Molgachev A.A. Parainfectious limbic encephalitis associated with Herpes viridae viruses Volume 9, No 1, p. 58–69.

I.Z.Gaydukova, A.P.Rebrov Syndrome Morgagni-Stewart-Morel, cardiomyopathy and increased level of

autoantibodies: coexisting or related condition? Volume 9, No 3, p. 64–78.

- 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 Volume 9, No 4, p. 69–72.
- T.E. Popova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova, T.Ya. Nikolaeva Sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in 135years old girl. Volume 9, No 4, p. 73–79.

DOCTOR'S GUIDE

Chukhareva N.A., Runihina N.K. Planning in pregnancy obesity and metabolic syndrome from the position of therapist Volume 9, No 1, p. 70–74

Информационное письмо

ХІ РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ (РосОКР) С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

23-24 апреля 2015 г., г. Москва

Оргкомитет

- Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
- Российское кардиологическое общество (РКО)
- Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
- ФГБУ «Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины» МЗ РФ
- Министерство здравоохранения Московской области

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XI Российской научно-практической Конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 23–24 апреля 2015 г. в Москве.

Основная тематика Конференции

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов.
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике.

Правила оформления тезисов

- 1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 15 марта 2015 г.
- 2. Объем тезисов –1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева –3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
- 3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
- 4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна, обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес).

Внимание!

Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 апреля $\,$ 2015 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять по адресу оргкомитета, ведущему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу. Тел.: 8 (499) 553–66–38; E-mail: VKrasnitsky@qnicpm.ru.

Заявки на выступления направлять по адресу оргкомитета, зам. председателя Конференции – д.м.н., профессору Бубновой Марине Геннадьевне: факс: (495) 624-01-15 MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., профессору Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@qnicPM.ru.

Организационный взнос в размере 300 руб. оплачивается при регистрации.

Адрес оргкомитета: 101000 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3, ФБГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624-01-15, (499) 553-67-52,

E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. Бубнова М.Г.)

DAronov@qnicPM.ru (проф. Аронов Д.М.)

ERodzinskaya@gnicpm.ru (н.с. Родзинская Е.М.).

Адрес проведения конференции: Центральный Дом ученых РАН: Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Проезд: ст. метро Кропоткинская, далее пешком (700 м) или троллейбус № 15 до остановки «Дом ученых».

Информация о конференции размещена на сайте PocOKP: www.rosokr.ru.