

СТРЕСС ПОД КОНТРОЛЕМ



Научно-практический журнал
2017 год №1



Содержание:

- ✓ Стресс у медицинских работников.
Пути преодоления.
- ✓ Детская эпилепсия и родительский
стресс
- ✓ Хемоинформационный анализ
органических лигандов магния и
молекулярное обоснование
нейропротекторного действия
пироглутамата магния
- ✓ Головная боль напряжения и
дефицит магния
- ✓ Ортостатическая гипотензия
- ✓ Связь между ротационными
ночными сменами и риском
ишемической болезни сердца у
женщин



Главный редактор

Акарачкова Е.С., Президент Международного общества «Стресс под контролем»
член-корр. РАЕН, д.м.н.

Зам. главного редактора

Замерград М.В., д.м.н., профессор Кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАПО

Редакционная коллегия

Артеменко Ада Равильевна

Байдаулетова Алия Иманалиевна

Блинов Дмитрий Владиславович

Борисов Владимир Викторович

Головкова-Кучерявая Мария Сергеевна

Громова Ольга Алексеевна

Джобава Элисо Мурманова

Исайкин Алексей Иванович

Кадырова Лидия Ринадовна

Клименко Алеся Александровна

Кондрашов Артем Александрович

Косивцова Ольга Владимировна

Котова Ольга Владимировна

Кулуа Тасо Карловна

Курушина Ольга Викторовна

Лебедева Джинна Ивановна

Мельникова Ирина Михайловна

Остроушко Надежда Игоревна

Преображенская Ирина Сергеевна

Радченко Ирина Александровна

Сюняков Тимур Сергеевич

Царева Елена Вячеславовна

Шавкута Галина Владимировна

СОДЕРЖАНИЕ:

СТРЕСС У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ. О.В. Котова.....	3
ДЕТСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ И РОДИТЕЛЬСКИЙ СТРЕСС. Д.В. Блинов	9
ХЕМОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ МАГНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПИРОГЛУТАМАТА МАГНИЯ. О.А. Громова; И.Ю. Торшин; А.Г. Калачева; Л.Э. Федотова; К.В. Рудаков	21
ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И ДЕФИЦИТ МАГНИЯ. Е.С. Акарачкова; О.А. Громова; О.В. Котова	41
ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ. О.В. Котова	48
СВЯЗЬ МЕЖДУ РОТАЦИОННЫМИ НОЧНЫМИ СМЕНАМИ И РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН. ПЕРЕВОД Е.В. ЦАРЕВОЙ	56

СТРЕСС У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

К.м.н. О.В. Котова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Стресс среди работников здравоохранения оказывает негативное влияние на профессиональную деятельность. Главным образом это связано с ошибками при назначении терапии (в назначении лекарств, дозировках, способах введения лекарственных средств). Результаты исследований за последние два десятилетия демонстрируют, что контроль уровня стресса и напряжение у медработников необходимо не только для сохранения их собственного здоровья и благополучия, но и для обеспечения качества медицинской помощи и безопасности для пациента.

Ключевые слова: стресс у медработников, профессиональный стресс, качество жизни

ABSTRACT

Stress in healthcare workers: ways to overcome the problem.

O.V. Kotova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Stress among healthcare workers negatively impact on professional activity. The data of studies over the past two decades demonstrated that the stress level control among healthcare workers is necessary not only to save their own health and well-being, but also to ensure the quality of medical care and patient safety.

Key words: health workers' stress, professional stress, quality of life

Человеку свойственны основные потребности в безопасности, любви и/или социальном уважении и самосознании. Их отсутствие может порождать неудовлетворенность и препятствовать возникновению и развитию потребности в росте, самореализации и саморазвитии [1]. Систематическая неудовлетворенность результатами социальной деятельности, неуверенность и безысходность в решении поставленных задач, сдерживание эмоциональных проявлений, обусловленное социальными нормами поведения, нередко приводят к тому, что современный человек часто и длительно пребывает в состоянии стресса, испытывает отсутствие душевного покоя и эмоционального равновесия, проявляющиеся сниженной стрессоустойчивостью и нарушениями адаптации к любым изменениям внешней и внутренней среды [2].

Стресс, который получают специалисты, работающие в области здравоохранения, является предметом научных исследований из-за высоких расходов и вредного воздействия на людей. Международные исследования за последние два десятилетия показали потенциальные негативные последствия профессионального стресса на здоровье и благополучие работников здравоохранения, особенно с точки зрения низкой удовлетворенности своей работой [3], возникновения физических и психологических проблем [4] и прогулов [5, 6].

Стресс среди работников здравоохранения связан с возникновением нежелательных эффектов в профессиональной деятельности. Главным образом это связано с ошибками при назначении терапии (в назначении тех или иных лекарств, дозировках, способах введения лекарственных средств) [7]. Поэтому, контролировать уровень стресса и напряжение необходимо не только для сохранения здоровья и

благополучия работников здравоохранения, но и для обеспечения качества медицинской помощи и безопасности для пациента.

Стресс, когда он изучается в рабочей среде, связан не только с организацией, где работает человек, но и с образом жизни и даже с индивидуальными особенностями, что делает их анализ и интерпретацию довольно сложными.

При анализе социально-демографического профиля работников здравоохранения есть некоторые факторы, которые могут быть связаны со стрессом, например, большинство женщин замужние и имеют детей (а некоторые разведены), что само по себе представляет двойную нагрузку на человека. Женщины вообще оказываются особенно склонны к проблемам, связанным с профессиональным стрессом [8].

Среди других факторов также выделяют преодоление финансовых, физических или эмоциональных трудностей.

Самооценка считается основным показателем психического здоровья. Это влияет, в частности и на то, как работник здравоохранения будет выполнять свою работу. Самооценка - это представление человека о важности своей личности и деятельности среди других людей, оценка себя и собственных качеств и чувств, достоинств и недостатков. Самооценка отражает внутренние и внешние убеждения человека, когда он/она сравнивает себя с другими специалистами [9]. Высокая самооценка связана с личным благополучием и предоставлением медицинской помощи, доступной, компетентной и безопасной. Это также защитный фактор от выгорания [10]. Люди с низкой самооценкой мотивированы по другому, чем люди с высокой самооценкой, и поэтому склонны судить о повседневных ситуациях отрицательно, менее настойчивы и демонстрируют снижение производительности, большую подверженность стрессу, меньшее удовлетворение работой [11].

Проблема профессионального выгорания характерна не только для врачей, но и для среднего медперсонала. В исследовании, проведенном среди медсестер, было показано, что у 55,4% была склонность к синдрому выгорания, а также к проблемам со здоровьем, связанным с работой и эмоциональными жалобами [12].

Выгорание – не просто результат стресса, а следствие неуправляемого стресса. Выгорание, в свою очередь, можно приравнять к дистрессу (тревога, депрессия, враждебность, гнев) в его крайнем проявлении и к третьей стадии общего адаптационного синдрома - стадии истощения. К основным симптомам профессионального выгорания относятся [2]:

- 1) усталость, утомление, истощение после активной профессиональной деятельности;
- 2) психосоматические проблемы (колебания артериального давления, головные боли, заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, неврологические расстройства, бессонница и другие проявления психовегетативного синдрома);
- 3) отрицательная настроенность к выполняемой деятельности;
- 4) агрессивные тенденции (гнев и раздражительность по отношению к коллегам);
- 5) негативное отношение к себе;
- 6) тревожные состояния, пессимистическая настроенность

Синдром выгорания представлен в трех типах проявлений: эмоциональное истощение, деперсонализация и снижение эффективности работы [13].

Фрагментирующие, редукционистские, смещающие и отчуждающие ситуации приводят к оборонительному поведению, особенно отрицанию, изоляции и сублимации, которые проявляются как избегание и подкрепляются образом героической персоны, пытающейся спасти другого от страданий, не жалея никаких усилий, тем самым жертвуя собственным здоровьем, что приводит к отказу от жизни вне этой роли. Деперсонализация (обезличивание) посредством самоотречения (отраженная в пренебрежении к самообслуживанию), скрывающая дистресс при столкновении с напряженными

ситуациями, трансформируется в героические импульсы, которые приводят работников к самоотречению, нанося значительный ущерб семейной и общественной жизни [14].

Физические и психологические симптомы представлены мышечным напряжением и постоянной физической усталостью, которые достигают высшей точки при истощении. Некоторые ученые связывают эти симптомы с синдромом хронической усталости, определяемым как истощение физической или умственной энергии, которые могут быть восстановлены в результате отдыха, питания или других воздействий. Усталость может иметь пагубные последствия для различных систем организма, что приводит к многочисленным изменениям функций, которые, в свою очередь, приводят к снижению производительности на работе, прогулам и ряду психологических, семейных и социальных нарушений [15].

Основываясь на этих данных, можно сказать, что работники подвергаются риску не только развития синдрома хронической усталости, но и почти полного истощения, учитывая, что они часто сообщают о нарушениях сна, недостаточном количестве часов отдыха, а также неправильном питании, то есть всего того, что необходимо для восстановления.

Оценка удовлетворенности жизнью, проведенная с врачами, медсестрами и психологами, показала, что важным фактором для этих трех профессиональных категорий является доход. Существует признанный разрыв в доходах между полами, который характеризует степень дискриминации женщин на рынке труда, как, например, в Бразилии, так и в Соединенных Штатах. Женщины проявляют еще большую неудовлетворенность и выражают мнение о том, что они «должны больше зарабатывать». Корреляция между доходом и удовлетворенностью жизнью особенно наблюдается в развивающихся странах [16].

Уровни благосостояния являются важными показателями психического здоровья, напротив, низкое благосостояние может увеличивать депрессивные симптомы. Оценка благосостояния имеет важное практическое применение для оценки и профилактики депрессии [17].

Определение благополучия затруднено, так как на него могут влиять такие переменные, как возраст, пол, социально-экономический статус и культура. Однако можно утверждать, что человек с высоким чувством благополучия удовлетворен жизнью, имеет частый положительный аффект и относительно небольшой негативный аффект [18]. Приятные события, когда они испытываются ежедневно, связаны с положительным аффектом, тогда как недопустимые события связаны с негативным аффектом. Удовлетворение и счастье являются результатом накопления приятных конкретных моментов и счастливых переживаний [19].

Один из путей контроля и преодоления стресса - это необходимость заботы о себе (самоуход) среди профессионалов, что помогает расслабиться и зарядиться энергией, и в конечном итоге, приводит к более высокой производительности труда.

В медицинских учреждениях специалисты заботятся о пациентах, беспокоятся об их реабилитации, стремятся предотвратить проблемы со здоровьем своих пациентов и обеспечить их безопасность, но парадоксальным образом пренебрегают собой и собственным здоровьем [8]. Пренебрежение к себе и собственному телу, к самоуходу, по-видимому, обусловлено нехваткой времени для организации правильного питания, физического и эстетического поведения, а также меньшим временем на себя из-за работы [20].

Считается общепринятым и нормальным, что медработники не позволяют себе выделять время и создавать условия, при которых возможно было бы за собой ухаживать. Это создает ситуацию отчуждения, которая воспринимается как абсолютно «естественная» и является якобы частью их профессионального выбора, которая восходит к историческим описаниям самоотречения. Все более требовательный и выборочный рынок труда, не имеющий тенденций для улучшения условий работы или заработной

платы, также побуждает профессионала повысить свою самоотверженность и целеустремленность, что сокращает время для личной жизни и ухода за собой. Поэтому такие профессионалы, как правило, находятся в некомфортном состоянии в результате неспособности выполнить возложенную на них работу: из-за огромного количества работы, которую требуется выполнить за короткий промежуток времени. Когда человек начинает это осознавать, то у него возникает чувство раздражения и разочарования, что вынуждает его чувствовать себя стесненным внешними факторами и отдаляет человека от его личных и профессиональных идеалов [21].

Интересные результаты были продемонстрированы при анализе вовлечения органов чувств (обоняние, зрение, тактильные переживания). В многочисленных клинических исследованиях было показано, что процесс ухода за собой и своим телом оказывает значительное положительное влияние для поддержания хорошего настроения и управления стрессом [22].

Применение массажа (или самомассажа) оказывает несколько терапевтических эффектов, воздействуя на психологические и физиологические функции человека. Тактильная стимуляция влияет на функции кожи, такие как функции защиты, переработки информации и глубокой регуляции, которые, в свою очередь, непосредственно контролируются центральной нервной системой [23]. Известно, что массаж обеспечивает расслабление и влияет на эмоциональное состояние [24]. Массаж снимает боль и напряжение мышц, способствует расслаблению [25], улучшению внимания, а также усиливает чувство общего благополучия [26]. Внутренние чувства, такие как напряжение, стресс и беспокойство, обычно заменяются спокойствием, а уровень кортизола слюны снижается [27].

Парфюмерия часто используется для снижения стресса, включая стресс, связанный с работой [28]. Так, результаты исследования, проведенного со здоровыми людьми, которым делали массаж раз в неделю в течение четырех недель с эфирными маслами герани и лаванды, показали снижение тревоги у испытуемых и повышение у них чувства благополучия. Исследователи также обнаружили значительные изменения в уровне слюнного кортизола (до и после вмешательства, уровень кортизола уменьшился с 4,7 нг/дл до 4,3 нг/дл). Однако базальный уровень кортизола слюны не менялся через 30 дней после проведения исследования, что свидетельствовало о том, что вмешательство имело только кратковременную эффективность [29].

В литературе также показано, что созерцание природы может положительно влиять на эмоциональное состояние, снижать уровень стресса и боли, способствовать общему благополучию [30].

К сожалению, подобные исследования, связанные с оценкой влияния вовлечения органов чувств (вместе или по отдельности) были проведены в основном с пациентами, а не с работниками здравоохранения. Ниже приводятся результаты недавнего рандомизированного клинического исследования о влиянии самостоятельного ухода за телом на уровень стресса, чувство собственного достоинства и благополучия среди женщин-медиков в условиях стационара [1].

В общей сложности 93 медицинских работника приняли участие в исследовании, которые были рандомизированы на четыре группы: 1) контроль (без вмешательства); 2) моносенсорная группа – данные испытуемые ежедневно увлажняли кожу тела с кремом без запаха; 3) бисенсорная группа - данные испытуемые ежедневно увлажняли кожу тела душистым кремом; 4) мультисенсорная группа - данные испытуемые ежедневно увлажняли кожу тела душистым кремом и одновременно получали аудиовизуальный материал (им предлагали смотреть видео с записью природы).

Участники отвечали на опросники для оценки стресса, чувства собственного достоинства и благополучия, у них изучался уровень кортизола в крови (образцы были собраны на исходном уровне, через 15 и 30 дней наблюдения).

В начале исследования выяснилось, что самоуходом испытуемые пренебрегали, при этом у большинства участников отмечались неадекватное количество часов сна (74%), нерегулярная физическая активность (68%), а также недостаточное питание (45%).

В результате исследования было выяснено, что по сравнению с другими группами, бисенсорная группа имела более низкий уровень стресса по 3 оцениваемым критериям, удовлетворенность жизнью в итоге у них повысилась на 8% от исходного уровня (95% ДИ: от 2% до 15%, $p = 0,016$), на 10 % увеличился положительный аффект (95% ДИ 10%: от 2% до 19%, $p = 0,011$) и снизился уровень отрицательных эмоций на 12% (95% ДИ: от 3% до 21% меньше, $p = 0,014$) через 30 дней наблюдения.

Мультисенсорная группа показала улучшение самооценки ($p = 0,012$) и снижение уровня кортизола ($p = 0,036$) после 30 дней вмешательства. Контрольная группа не показала никаких изменений в изучаемых переменных, за исключением уровня кортизола: он увеличился на 15 день наблюдения (что означало повышение риска стресса, $p = 0,009$) и снижение его в последующем ($p = 0,028$), но тем не менее, уровень кортизола всегда оставался в пределах нормальных значений. Проведение этого исследования по самоуходу среди работников здравоохранения в больнице предоставило участникам информацию для размышлений и показало, что такая простая мера, как ежедневное увлажнение тела душистым кремом, может уменьшить симптомы, связанные со стрессом [1].

В заключение стоит отметить, что в последние годы в разных странах остро стоит вопрос о необходимости разработки системы поощрения работников здравоохранения к принятию ими более здорового образа жизни, что позволит защититься от стресса, вызванного требованиями работы в медицинских структурах [31]. Мы в свою очередь сформулировали несколько простых базовых правил, позволяющих снизить уровень стресса, связанного с работой и увеличить стрессоустойчивость:

1. Постарайтесь «дистанцировать» себя от занимаемой должности
2. Не драматизируйте события и не возводите свои деловые задачи в ранг мирового значения
3. Не пренебрегать гигиеническими процедурами с использованием косметических средств (в том числе увлажнением кожи после душа кремами с приятными ароматами)
4. Устраивайте свой досуг: ходите в кино, театры и на выставки, какими бы уставшими Вы не были. Это дает получение новой приятной информации, для отвлечения от рабочей ситуации.
5. Вечером стараться не решать рабочих проблем. Вечер – Ваше время, которое вы можете потратить на себя и свою семью.
6. Не пренебрегать выходными днями в угоду работе.
7. Больше общайтесь с людьми, которые не связаны с Вами узами деловых отношений
8. Использовать регулярно методики аутотренинга
9. Занимайтесь физкультурой - это очень помогает освободиться от заблокированной негативной стрессовой энергии.

Литература

1. Leão ER, Dal Fabbro DR, Oliveira RB, Santos IR, Victor ED, Aquarone RL, Andrade CB, Ribeiro VF, Oliveira RC, Friedlander R, Ferreira DS. Stress, self-esteem and well-being among female health professionals: A randomized clinical trial on the impact of a self-care intervention mediated by the senses. //PLOS One. 2017 Feb 27;12(2):e0172455.
2. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(5): 56-9.
3. Blegen MA. Nurses' job satisfaction: a meta-analysis of related variables. Nursing Research. 1993; 42:36–41. pmid:8424066
4. Cooper CL, Dewe PJ, O'Driscoll MO. Organizational stress: a review and critique of theory, research, and applications. London: Sage; 2001.
5. Borda RC, Norman IJ. Factors influencing turnover and absence of nurses: a research review. Int J Nurs Stud. 1997; 34:385–94.
6. Cascio WF. Whiter industrial and organizational psychology in a changing world of work? Am Psychol. 1995; 50:928–39.
7. Carvalho VT, Cassiani SHB, Chiericato C, Miaso AI. Common errors and risk factors in medicine administration at basic health units. Rev Lat Am Enf. 1999; 7(5):67–75.
8. Silva MCM, Gomes RS. Occupational stress in health professionals: a study with portuguese doctor's and nurse practitioners. Psychol Studies. 2009; 14(3):239–48
9. Randle J. Changes in self-esteem during a 3 year pre-registration diploma in higher education (nursing) programme. Learning in Health and Social Care. 2003; 2(1):51–60.
10. McGee RA. Burnout and Professional decision making: an analog study. J Counsel Psychol. 1989; 36(3):345–51.
11. Rana D, Upton D. Psychology for nurses. 2013; 640.
12. Ribeiro VF, Ferreira-Filho C, Valenti VE, Ferreira MA, Abu LC, Carvalho TD, et al. Prevalence of burnout syndrome in clinical nurses at a hospital of excellence. Int Arch Med. 2014; 7:22.
13. Barros DS, Tironi MOS, Sobrinho CLN, Neves FS, Bitencourt AGV, Almeida AM. Intensive care unit physicians: socio-demographic profile, working conditions and factors associated with burnout syndrome. Rev Bras Ter Intensiva. 2008; 20(3):235–40.
14. Ignatt C. Nurses suffering psychical—a mythological vision. Revista Científica Integrada. 2012. Available in: <http://www.unaerp.br/rci/pt/edicao-atual>
15. Lindsey ML, Yabluchanskiy A, Ma Y. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1: Actions beyond Matrix Metalloproteinase Inhibition. Cardiology. 2015;132(3):147–50.
16. Giuberti AC, Menezes-Filho N. Discriminação de rendimentos por gênero: uma comparação entre o Brasil e os Estados Unidos. Economia Aplicada. 2005; 9(3):369–84.
17. Grant F, Guille C, Sen S. Well being and the risk of depression under stress. Plos One. 2013; 8(7): e67395.
18. Diener E, Diener C. Most people are happy. Psychol Sci. 1996; 7(3):181–5.
19. Strack F; Argyle M, Schwarz N. Subjective well-being: an interdisciplinary perspective. 1a ed Oxford: Pergamon; 1991.
20. Baggio MA, Formaggio FM. Nursing professionals: understanding self-care. Rev Gaúcha de Enferm. 2007; 28(2):233
21. Oliveira LCB, Chaves-Maia EM. The psychic wellbeing of health personnel working in public hospitals. Rev Saude Publica. 2008; 405–13.
22. Drahota A, Ward D, Mackenzie H, Stores R, Higgins B, Gal D, Dean TP. Sensory environment on health-related outcomes of hospital patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3(3):CD005315.
23. Goats GC. Massage—the scientific basis of an ancient art: part 2. Physiological and therapeutic effects. Br J Sports Med. 1994; 28(3):153–6.
24. Cady SH, Jones GE. Massage therapy as a workplace intervention for reduction of stress. Percept Mot Skills. 1997; 84:157–8.

25. Furlan AD, Imamura M, Dryden T, Irvin E. Massage for low back pain: an updated systematic review within the framework of the Cochrane Back Review Group. *Spine*. 2009; 34(16):1669–84.
26. Borges TP, Greve JMD' A, Monteiro AP, Silva RES, Giovani AMM, Silva MJP. Massage application for occupational low back pain in nursing staff. *Rev Lat Am Enferm*. 2012; 20(3):511–9.
27. Moraska A, Pollini RA, Boulanger K, Brooks MZ, Teitlebaum L. Physiological Adjustments to Stress Measures Following Massage Therapy: A Review of the Literature. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010; 7(4):409–18.
28. Liu SH, Lin TH, Chang KM. The Physical Effects of Aromatherapy in Alleviating Work-Related Stress on Elementary School Teachers in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013: 853809.
29. Wu JJ, Cui Y, Yang YS, Kang MS, Jung SC, Park HK, et al. Modulatory effects of aromatherapy massage intervention on electroencephalogram, psychological assessments, salivary cortisol and plasma brain-derived neurotrophic factor. *Complement Ther Med*. 2014; 22:456–62.
30. Dijkstra K, Pieterse M, Pruyn A. Physical environmental stimuli that turn healthcare facilities into healing environments through psychologically mediated effects: systematic review. *J Adv Nurs*. 2006; 56:166–81.
31. Tsai YC, Liu CH. Factors and symptoms associated with work stress and health-promoting lifestyles among hospital staff: a pilot study in Taiwan. *BMC Health Serv Res*. 2012; 12:199.

ДЕТСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ И РОДИТЕЛЬСКИЙ СТРЕСС

К.м.н. Д.В. Блинов

РЕЗЮМЕ

Эпилепсия, как и другие хронические заболевания у детей, оказывает негативное влияние на всех членов семьи. Однако, родительский стресс при эпилепсии изучен в недостаточной степени. В обзорной статье рассматриваются шкалы родительского стресса, связь показателей родительского стресса с различными факторами, характеризующими течение эпилепсии, влияние родительского стресса на качество жизни детей с эпилепсией и исходы заболевания. Также в статье обсуждаются объективные методы оценки родительского стресса и его влияния на течение болезни, которые возможно применять в будущих исследованиях, и необходимость правильного и своевременного консультирования родителей.

Ключевые слова: эпилепсия, родительский стресс, качество жизни, исходы эпилепсии, консультирование, бремя эпилепсии

ABSTRACT

Children's epilepsy and parental stress

D.V. Blinov

Epilepsies and other chronic diseases in children have negative impact on family. But parental stress in epilepsy is not investigated properly. The article review scales for evaluation of parental stress, relationship of parental stress with some characteristics of epilepsy and impact on quality of life and outcomes in children with epilepsy. Different approaches for objective diagnostics of parental stress and impact on outcomes that could be considered for further clinical studies as for as relevance of proper and on-time counseling also discussed in the paper.

Key words: epilepsy, parental stress, quality of life, QoL, outcomes of epilepsy, counseling, burden of epilepsy

Эпилепсия является одним из самых распространенных хронических неврологических расстройств детского возраста [1,2,3]. При этом у 60-80% пациентов на фоне назначенной терапии приступы сохраняются [4]. Кроме очевидного влияния на самого ребенка, эпилепсия, как и другие хронические заболевания, способна оказывать негативное влияние на членов семьи. Родители и члены семьи испытывают стресс, когда становится известен диагноз и связанные с ними риски для здоровья ребенка, а также возможные негативные исходы. От членов семьи требуется изменение сложившихся стереотипов в воспитании и уходе, а также перераспределение ресурсов, что может оказать негативное влияние на семейную жизнь [5].

Родительский стресс представляет собой проявления симптомов тревоги, повышенной раздражительности, инсомнии, характеризуется сниженной способностью противостоять внешним стрессовым факторам, непосредственно связанным с необходимостью родительского воспитания и ухода за ребенком с хроническими заболеваниями и стойкими неврологическими расстройствами, включая эпилепсию. Детальное понимание всех аспектов, связанных с родительским стрессом, необходимо для понимания существующих проблем в семье и путей их разрешения с позиции психопатологии [6,7,8,9].

Родительский стресс и родительское воспитание и уход могут иметь разнонаправленные связи. В ряде исследований было прослежено негативное влияние стресса у родителей на качество ухода за ребенком и психологические последствия для детей с хроническими заболеваниями [9]. Так, была показана связь родительского стресса с симптомами депрессии у несовершеннолетних с диабетом [11]. Наоборот, проявления заболевания также могут оказывать влияние на уровень стресса у родителей. У детей с серповидно-клеточной анемией тяжесть заболевания и объем получаемой медицинской помощи в течение года прямо коррелировал с уровнем стресса у родителей, осуществляющих уход [12].

Объективная оценка родительского стресса

Наиболее распространенным подходом к объективной оценке родительского стресса является Индекс Родительского Стресса (ИРС, англ. - Parenting Stress Index, PSI). Данный индекс, предложенный Abidin R.R., в настоящее время применяется в большинстве зарубежных исследований, посвященных этой тематике. Может использоваться полная версия ИРС, которая содержит 120 пунктов, либо его сокращенная форма (ИРС СФ, англ. - PSI SF), которая содержит 36 пунктов [6,7,13]. В рамках ИРС и ИРС СФ измеряется уровень стресса у родителей и детей. Родители указывают степень, в которой они согласны с тем или иным утверждением из числа приведенных в опроснике. Следует отметить, что данные опросники до настоящего момента не были адаптированы на русском языке и не применялись в российских исследованиях родительского стресса.

Также широко применяются опросники, в которых помимо оценки стресса у родителей принимается во внимание конкретное хроническое заболевание. Так, применяется шкала PIP (англ. - Pediatric Inventory for Parents), которая оценивает частоту возникновения стресса, обусловленного хроническим заболеванием и уровень выраженности каждого стрессового фактора. PIP используется для оценки родительского

стресса у детей с онкологическими заболеваниями, диабетом и серповидно-клеточной анемией [9,12,14,15,16,17].

ФИО ребенка _____ Дата рождения (/ /) _____ Дата заполнения (/ /)
_____ Дата/месяц/год

Пожалуйста, оцените «качество жизни» Вашего ребенка в целом по шкале ниже - выберите значение, который вы считаете наиболее подходящим и обведите его:

Рисунок 1. Шкала Влияния Детской Эпилепсии (ШВДЭ, англ. - Impact of Pediatric Epilepsy Scale, IPES)

*Примечание: * - самооощущение или уверенность в себе*

Исследования родительского стресса при детской эпилепсии

Camfield C. с соавт. (2001), которые исследовали уровень родительского стресса с участием 97 детей с эпилепсией в возрасте 2-16 лет и членов их семей с использованием шкал ШВДЭ и ИРС, продемонстрировали, что родители, осуществляющие уход, были более подвержены стрессу, братья и сестры таких пациентов общались с ними более бережно и уважительно. У детей с эпилепсией также была выявлена более низкая самооценка и более высокое количество эмоциональных расстройств. Общее влияние заболевания на жизнь семьи было в значительной степени связано с частотой приступов, общим количеством используемых лекарственных средств, количеством посещений врача в предыдущем году и количеством ночей, проведенных в стационаре по причинам, обусловленным неврологической патологией [18].

Cushner-Weinstein с соавт. оценили параметры родительского стресса у родственников 65 детей с эпилепсией 7-16 лет с использованием опросника ИРС СФ [19]. Они продемонстрировали корреляцию более высокого уровня родительского стресса с более выраженными симптомами депрессии у детей с эпилепсией. При этом уровень стресса у родителей детей с эпилепсией, ассоциированной с отклонениями в психическом развитии, превосходил таковой у родителей детей с эпилепсией без психических отклонений. При этом не было установлено связи уровня родительского стресса с количеством назначаемых антиэпилептических препаратов (АЭП), частотой приступов, типом приступов, возрастом дебюта и продолжительностью заболевания.

Похожие результаты были получены в исследовании Wirrell с соавт. с участием 52 детей с эпилепсией 2-18 лет. Уровень родительского стресса был выше нормы, при этом он не был связан с расстройствами адаптации, наличием аутизма, возрастом, характеристикам заболевания (например, частотой приступов), семейным доходом, структурой семьи и образованием родителей. Большой уровень родительского стресса коррелировал с более выраженными внешними проявлениями заболевания и эмоционально-поведенческими расстройствами у ребенка с эпилепсией [20].

Гендерные различия в уровне родительского стресса также были охарактеризованы в одном небольшом исследовании [7,21]. В исследование было включено 25 пациентов 1-19 лет, уровень родительского стресса оценивался с использованием опросника ИРС. В сравнении с группой контроля родителей детей без эпилепсии уровень стресса у отцов оказался достоверно больше, в то время как различий в группе матерей найдено не было. Большой уровень родительского стресса был связан с безработицей родителей, типом неконтролируемых приступов, большим количеством назначенных лекарственных средств. Вместе с тем, не было продемонстрировано корреляции с качеством сексуальной жизни родителей, их возрастом, образованием, семейным доходом, частотой приступов и возрастом ребенка на момент постановки диагноза.

В недавнем исследовании Shatla с соавт. [22] приняли участие 23 ребенка с эпилепсией 9-12 лет и члены их семей. Для оценки кроме ИРС применялись такие объективные шкалы, как Шкала оценки депрессии у детей (англ. - The Children's Depression Inventory, CDI), тест зрительной ретенции Бентона (англ. - Benton Visual Retention test), детская шкала тревоги Спенса (англ. - Spence anxiety scale for children), опросный лист детского поведения (англ. - The Child Behavior Checklist, CBCL) и детская шкала интеллекта Векслера (англ. - Wechsler Intelligence Scale for Children). У родителей детей с труднокурабельными приступами был идентифицирован более высокий уровень родительского стресса, чем у родителей детей с контролируруемыми приступами. Также в ходе этого исследования была показана корреляция родительского стресса с выраженностью приступов и проблемами с адаптацией детей с эпилепсией.

Как известно, одним из способов контроля труднокурабельной эпилепсии является кетогенная диета. Показано позитивное влияние кетогенной диеты на когнитивные и

моторные функции, а также на улучшение качества жизни детей с эпилепсией [23]. В этом свете интересны данные о влиянии кетогенной диеты на уровень родительского стресса. В исследовании Pulsifer с соавт. принимали участие 65 детей (36 мальчиков и 29 девочек) с труднокурабельной эпилепсией в возрасте 1,5-14,5 лет. Оценка производилась до начала применения кетогенной диеты и через 1 год. Уровень родительского стресса оценивался по шкале ИРС СФ. Только 52% из числа участников исследования оставались на кетогенной диете спустя 1 год. У них средняя частота приступов снизилась с 25 до менее двух в день, были зафиксированы достоверные улучшения в показателях развития, поведения и социальной адаптации. Основным фактором прекращения следования кетогенной диете был недостаточный контроль со стороны родителей. Достоверного изменения в уровне родительского стресса при этом зафиксировано не было [24].

В ходе сравнительного исследования с участием детей с эпилепсией или аффективно-респираторными приступами в возрасте от 1 до 8 лет их родители продемонстрировали более высокий уровень родительского стресса по шкале ИРС, чем родители группы здоровых детей [25]. Вместе с тем, в некоторых исследованиях со сравнимым количеством и возрастом детей таковых различий не наблюдалось, хотя родители детей с дебютом эпилепсии тратили больше времени на медицинский уход и меньше времени на активности вне дома в сравнении с родителями контрольной группы [26].

В доступной для анализа русскоязычной научной литературе имеются только два исследования состояния психоэмоционального статуса родителей, воспитывающих детей с эпилепсией. Одно из них проведено в Республике Беларусь в 2015-м году [27]. В ходе исследования был изучен уровень психоэмоционального состояния у 23 родителей детей с эпилепсией. Контрольную группу составили 29 родителей, воспитывающих здоровых детей. Для оценки психоэмоционального состояния использовались Торонтская шкала алекситимии (TAS), качество жизни оценивалось по опроснику SF-36. У родителей детей с эпилепсией была продемонстрирована более выраженная степень алекситимии. Это характеризует уплощение эмоциональной сферы, т.е. снижение способности к распознаванию и описанию собственного эмоционального состояния и состояния других людей. Это может означать склонность к конфликтам в межличностных взаимоотношениях, в т.ч. между родителями и ребенком с эпилепсией. Авторы трактуют этот феномен как вторичную алекситимию, являющуюся следствием совокупности эмоционально-поведенческих особенностей реагирования родителей на хроническую неврологическую патологию ребенка.

Другое исследование социально-психологических особенностей качества жизни родителей детей с эпилепсией выполнено Семакиной Н.В, с соавт. в 2013 году. В нем участвовали 120 родителей детей, болеющих эпилепсией не менее 1 года. В контрольную группу были включены 95 родителей здоровых детей. Для комплексной оценки психологической структуры качества жизни использовался опросник ВОЗ КЖ (WHOQOL – BREF), шкала самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилберга, шкала самооценки депрессии В. Зунга и шкала социальной фрустрированности Л.И. Вассермана [28]. Более низкие показатели общей оценки качества жизни регистрируются у родителей детей-инвалидов, с тяжелыми эпилептическими приступами и сопутствующими психическими расстройствами. В частности, у них были зафиксированы достоверно более низкие значения во всех исследуемых сферах (физической, психической, духовной, независимости, социальных взаимоотношений, окружающей среды), в сравнении с родителями здоровых детей. Детальный анализ показал, что родители детей, страдающих эпилепсией, хуже оценивают свое качество жизни и здоровье в целом, чаще испытывают физический дискомфорт, утомление, неудовлетворенность жизненной активностью, сном, отдыхом, способностью выполнять повседневные дела, ощущают недостаток положительных и переизбыток отрицательных эмоций, не удовлетворены личными взаимоотношениями, сексуальной жизнью, социальной поддержкой, финансовыми

ресурсами, медицинской помощью, имеют меньше возможностей для отдыха и развлечений, в сравнении с контрольной группой. Хотя прямое исследование уровня стресса у родителей детей с эпилепсией не было предусмотрено дизайном данного исследования, бесспорно, эти результаты необходимо принять во внимание, поскольку часть оцененных показателей являются следствием стрессового воздействия, обусловленного болезнью детей.

Крайне интересны результаты исследования родительского стресса до и через два года после хирургического лечения эпилепсии у детей [29]. Субъектами исследования были родители 31 пациента с эпилепсией и 31 здорового ребенка в качестве группы контроля. Уровень родительского стресса оценивали по шкале ИРС перед операцией и спустя 2 года после операции. До операции общий родительский стресс был значительно выше у родителей пациентов, чем у родителей контрольной группы. Через два года после операции у родителей пациентов уровень родительского стресса значительно уменьшился. Тем не менее, родители пациентов испытывали достоверно больший стресс по сравнению с родителями контрольных групп, главным образом из-за сохраняющихся более высоких показателей стресса обусловленных снижением настроения, интеллекта и повышением гиперактивности детей. Показатели родительского стресса в большей мере снизились у тех родителей, дети которых не испытывали приступов после операции, чем у родителей пациентов с рецидивирующими приступами. Таким образом, родительский стресс уменьшается, но не нормализуется в первые два года после оперативного лечения эпилепсии. В связи с этим родителей детей, перенесших оперативное лечение эпилепсии оправданно консультировать по данным аспектам вне зависимости от успешности оперативного вмешательства [8,9,30].

Сравнение показателей родительского стресса при эпилепсии и других хронических заболеваниях

В ряде исследований было выполнено сравнение показателей стресса у родителей детей с эпилепсией и у родителей детей с другими хроническими заболеваниями. Так, представляет интерес исследование, в ходе которого сравнивались показатели родительского стресса двух хронических заболеваний, требующих ежедневного приема лекарственных средств – астмы и эпилепсии. В исследование включили 49 родителей детей с астмой и 54 родителя детей с эпилепсией, проходящих лечение в стационаре. Уровень родительского стресса исследовали с использованием шкалы ИРС. Статистически достоверные различия были обнаружены по показателям способности к адаптации, требовательности, гиперактивности / отвлекаемости, ролевых ограничений, депрессии, отношения к супругу и родительского здоровья. Возможными объяснениями более высокого уровня родительского стресса в группе родителей детей с эпилепсией были дискриминация, плохая адаптация ребенка, угроза непредсказуемости приступов и неврологический дефицит у детей с эпилепсией. Эти различия следует учитывать при предоставлении психосоциальной помощи. Результаты также показали, что демографические показатели (пол, возраст, семейный социально-экономический статус), возраст дебюта заболевания и тяжесть состояния не были связаны с уровнем родительского стресса [31,32].

Долговременные исследования и влияние на исходы у детей

Метаанализ подтвердил, что у родителей детей с хроническими заболеваниями (включая эпилепсию) уровень достоверно стресса больше, чем у родителей здоровых детей [7]. При этом наиболее тяжелыми стрессовыми факторами для родителей отличаются онкологические заболевания у детей [9,12,17,33].

В нескольких исследованиях была прослежена положительная корреляция между резистентностью приступов к проводимой терапии и более высоким уровнем стресса у родителей [18,22]. Также была подтверждена связь между расстройствами поведения детей с эпилепсией, и уровнем родительского стресса [34]. Напротив, возраст ребенка на

момент дебюта приступов, тяжесть заболевания и частота приступов не имели выраженной корреляции с уровнем родительского стресса [19].

Только в одном исследовании изучалось влияние различных мер по управлению родительским стрессом и его последствиями [34]. В исследовании участвовал 91 ребенок с эпилепсией в возрасте 4-18 лет. Тогда было показано, что такое эмоционально-ориентированное преодолевающее поведение, как избегание, ассоциировалось с более высоким уровнем стресса у родителей, осуществляющих уход за детьми с эпилепсией. Следует отметить, что, хотя избегание негативных чувств, обусловленных наличием эпилепсии у ребенка, способно принести некоторое облегчение, в отдаленной перспективе такая тактика может привести к снижению приверженности лечению. Низкая приверженность лечению, в свою очередь, может спровоцировать возобновление или учащение приступов, что станет серьезным стрессовым фактором, способным усугубить родительский стресс. В это же время проблемно-ориентированное преодолевающее поведение (например, изучение болезни) не имело выраженных связей с уровнем родительского стресса. В данном исследовании было показано, что улучшения атмосферы в семье (позитивная коммуникация, демонстрация сплоченности и т.п.) было связано с меньшим уровнем родительского стресса [34].

Что первично – повышение уровня родительского стресса, находящее отражение в психологических расстройствах детей с эпилепсией, или наоборот, психологические последствия заболевания приводят к увеличению стресса родителей? Из-за ограниченного числа доступных пролонгированных клинических исследований родительского стресса трудно определить направленность корреляционных связей между ним и исходами заболевания, а также психологическими последствиями для детей и родителей. Исследования, показавшие связь уровня стресса с психологическими исходами для родителей проводились при других нозологиях – с участием родителей, ухаживающих за детьми с ревматоидным артритом, муковисцидозом, диабетом и лейкоемией [15,35,36,37,38,39]. В данных исследованиях у родителей с более высоким уровнем родительского стресса была более выражена депрессивная и тревожная симптоматика.

Исследования влияния родительского стресса на психологические исходы детей также проводились при таких нозологиях, как ювенильный ревматоидный артрит, серповидноклеточная анемия и диабет [38,40,41,42]. Было показано, что более высокий уровень родительского стресса связан с более частыми эпизодами депрессии у таких детей. В отношении ювенильного ревматоидного артрита была продемонстрирована не только большая частота, но и большая тяжесть эпизодов депрессии [40]. У детей с онкологическими заболеваниями более высокий уровень родительского стресса ассоциировался с более низкой эмоциональной, поведенческой и социальной адаптацией [43,44].

Связь родительского стресса и стресса у детей с эпилепсией продемонстрирована в недавнем небольшом исследовании [45]. В частности, было установлено, что у детей с эпилепсией наблюдался связанный с эпилепсией стресс, выраженность которого была пропорциональна родительскому стрессу. Поскольку здесь не были использованы распространенные в мире шкалы и исследование было выполнено на ограниченном количестве пациентов (30 детей с эпилепсией), результаты этого исследования могут рассматриваться в качестве пилотных для проведения более широкомасштабных исследований с использованием стандартизованных методик и групп сравнения.

Что касается связи родительского стресса с отдаленными исходами у детей, при эпилепсии этот аспект изучен в недостаточной степени. При других хронических заболеваниях такая связь была продемонстрирована. Так, более высокий уровень родительского стресса у родителей, осуществляющих уход за детьми с онкологическими заболеваниями, ассоциировался с более низким уровнем усвоения поведенческих навыков и нарушениями сна, идентифицированными спустя 1-2 года [46]. У детей с серповидноклеточной анемией более высокий уровень родительского стресса в начале исследования

был ассоциирован с более высокой тяжестью заболевания и более частым обращением за медицинской помощью в течение года [12].

В доступной для анализа литературе идентифицировано только одно проспективное исследование, в рамках которого было сопоставлен уровень родительского стресса по шкале ИРС с показателем связанного со здоровьем качества жизни (англ. - health-related quality of life, HRQOL) в трех критичных временных точках после постановки диагноза «эпилепсия»: через 1 месяц после установления диагноза, когда имеют место титрование АЭП и первоначальные корректировки диагноза и терапии, через 13 месяцев после диагноза на фоне применяемого лечения, и через 25 месяцев после диагноза, т.е. в наиболее ранний момент времени, когда дозировка АЭП может начать снижаться. В исследование было включено 124 ребенка с впервые дебютировавшей эпилепсией (средний возраст 7,2 года). В первый год после постановки диагноза родительский стресс и его негативное влияние на показатель HRQOL были выше, чем через 2 года. Интересно, что в первый год уровень страха и опасений родителей прямо коррелировал с более высоким качеством жизни детей по показателю HRQOL, в то время как через 2 года после постановки диагноза более высокий уровень страха и опасений был связан с более низким показателем качества жизни HRQOL. На него также влияли такие показатели, как уровень побочных эффектов и приверженность терапии АЭП [47]. Данные этого исследования позволяют предположить, что уровень страхов и опасений родителей в отношении болезни ребенка может меняться с течением времени. Большой уровень страхов и опасений на первом году способствует лучшему контролю терапии заболевания, уходу и т.п., положительно влияющих на качество жизни ребенка. Однако, возможно, что родители, которые продолжают поддерживать у себя высокий уровень страхов и опасений в долговременном периоде, могут чрезмерно опекать и ограничивать активность своих детей, что способствует ухудшению их качества жизни.

Изучение направленности связи родительского стресса с симптомами эпилепсии у детей, а также взаимосвязи родительского стресса с отдаленными исходами эпилепсии требует дальнейших пролонгированных исследований, поскольку их понимание позволит выработать стратегии управления родительским стрессом при эпилепсии и, возможно, улучшения исходов, поскольку данные взаимосвязи уже были продемонстрированы на примерах других хронических заболеваний.

Планирование исследований

При планировании будущих исследований важно использовать адаптированные широко применяющиеся в мире шкалы и опросники, такие как ИРС / ИРС СФ, ШВДЭ. Также могут применяться валидированные отечественные методики, такие как тест самооценки стрессоустойчивости (ТСС) [48]. Для верификации взаимосвязи уровня родительского стресса и исходов эпилепсии у ребенка может использоваться такой объективный метод оценки функции нервной системы, как иммуноферментное определение нейроспецифических антигенов в сыворотке крови [49,50].

Некупируемые приступы могут привести к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что, в свою очередь, запускает аутоиммунные процессы, способствующие хронизации повреждения нейронов и может быть одним из патогенетических механизмов развития когнитивных и поведенческих расстройств. Нейроспецифическая енолаза, NSE (neuron specific enolase, NSE) может характеризовать состояние нейронов. Повреждение нейронов приводит к высвобождению NSE в периферический кровоток. Определение содержания NSE в сыворотке крови дает возможность объективно охарактеризовать степень повреждения ЦНС в отдаленном периоде, что способствует уточнению прогноза. Глиофибрилярный кислый протеин (glial fibrillary acid protein, GFAP) содержащийся в глиальных филаментах дифференцированных астроцитов ЦНС, является маркером состояния астроглиальных клеток. Другими маркерами состояния ЦНС являются белок S-100 и изофермент креатинфосфокиназы BB (КФК BB) [50].

Особый интерес представляет ассоциация родительского стресса с последующим более частым обращением за медицинской помощью. Это способствует повышению нагрузки на здравоохранение с позиции фармакоэкономики, в частности, увеличение затрат как семьи, так и государства, что приводит к усугублению бремени заболевания [51,52,53,54]. Если данный феномен будет подтвержден и для детской эпилепсии, то комплекс мероприятий, направленных на снижение стресса родителей, возможно, окажет позитивное влияние на снижение бремени данного заболевания.

Заключение

Дети с такими хроническими заболеваниями, как эпилепсия, и их семьи, по-видимому, испытывают ряд взаимосвязанных проблем, таких как родительский стресс, приверженность лечению, адаптация в школе, дискриминация в обществе и т.п. Однозначно показано, что родители, осуществляющие уход за детьми с эпилепсией (как и другими хроническими заболеваниями) имеют больший стресс, чем родители здоровых детей. Симптомы и тяжесть стресса во многом неспецифичны, однако ряд специфических проявлений, связанных с режимом лечения и необходимостью регулярного посещения медицинских учреждений и т.п., также может иметь место.

Как уже было показано, широкомасштабных пролонгированных исследований родительского стресса у детей с эпилепсией не проводилось. В частности, недостаточно глубоко изучены взаимосвязи эпилепсии и родительского стресса. Между тем, такие исследования помогли бы улучшить понимание различных аспектов родительского стресса и наметить перспективные направления в разработке комплекса мер, позволившего бы снизить уровень родительского стресса и его влияние на психологический климат в семье и качество ухода.

Родительский стресс может быть связан с большей родительской ответственностью за лечение ребенка и / или с меньшей способностью ребенка к самообслуживанию. Это подчеркивает важность коллективного подхода, когда как сам ребенок, так и его родители должны ощущать ответственность за контроль заболевания. Повышению уровня родительского стресса может способствовать перегруженность родителей объемом ухода и/или уровнем требований, предъявляемых к должному уходу, а также контроль степени приверженности ребенка назначенной терапии. В этом случае уточнение стратегии ведения заболевания, включая объем и качество ухода, делегирование полномочий, распределение обязанностей и сфер компетенции, совместное с ребенком решение по практическим мерам контроля заболевания может снизить уровень родительского стресса и улучшить качество жизни как самого ребенка, так и его родителей.

Правильное и своевременное консультирование родителей по этим аспектам будет способствовать минимизации родительского стресса, что, в свою очередь, способно повлиять на повышение качества жизни и улучшение исходов заболевания у детей с эпилепсией.

Литература

1. Щедеркина И.О., Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е. Эпилепсия у детей, перенёсших инсульт. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(4):66-71.
2. Бахтин И.С., Белоусова Е.Д., Шаталов П.А., Айвазян С.О. Тяжелая эпилептическая энцефалопатия раннего детского возраста, ассоциированная с мутацией в гене SCN2A. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(1):35-40.
3. Кременчугская М.Р., Кузенкова Л.М., Глоба О.В., Букш А.А. Клинико-электроэнцефалографические характеристики доброкачественной затылочной эпилепсии детского возраста с ранним дебютом (синдром Панайотопулоса). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(1):57-63.
4. Карлов В.А., Авакян Г.Н., Калинин В.В., Воронина Т.А., Власов П.Н., Бурд С.Г., Липатова Л.В., Шнайдер Н.А., Воронкова К.В., Лебедева А.В., Перунова Н.Ю.

Псевдофармакорезистентность эпилепсии – современное состояние. Проблемы и пути решения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(4):29-30.

5. Kazak A.E. Families of chronically ill children: A systems and social-ecological model of adaptation and challenge. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1989; 57: 25
6. Abidin R. Parenting Stress Index. 3rd ed Odessa F.L. Psychological Assessment Resources. 1995
7. Cousino M.K., Hazen R.A. Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: a systematic review. *J Pediatr Psychol* 2013; 38 (8): 809-828
8. Григорьева И.В., Докукина Т.В., Махров М.М., Хлебоказов Ф.П. Основные психотерапевтические задачи в процессе дестигматизации пациентов с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;5(4):10-12.
9. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(1):50-54. DOI:10.17749/2077-8333.2016.8.1.050-054
10. Streisand R., Braniecki S., Tercyak K.P., Kazak, A.E. Childhood illness-related parenting stress: the pediatric inventory for parents // *Journal of Pediatric Psychology*. – 2001. – Т. 26. – №. 3. – С. 155-162.
11. Mullins L. L. et al. The relationship of parental overprotection and perceived child vulnerability to depressive symptomatology in children with type 1 diabetes mellitus: The moderating influence of parenting stress // *Children's Health Care*. – 2004. – Т. 33. – №. 1. – С. 21-34.
12. Barakat L. P. et al. A prospective study of the role of coping and family functioning in health outcomes for adolescents with sickle cell disease // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2007. – Т. 29. – №. 11. – С. 752-760.
13. Abidin R.R. Parenting Stress Index/Short Form Manual. Los Angeles, CA Western Psychological Services. 1990
14. Vrijmoet-Wiersma C. M. J., Hoekstra-Weebers J. E. Peinder de W.M.G., Koopman H.M., Tissing W.J.E., Treffers P.D.A., Bierings M.B., Jansen N.C., Grootenhuis M.A., Egeler R.M. Psychometric qualities of the Dutch version of the Pediatric Inventory for Parents (PIP): a multi-center study // *Psychooncology*. 2010 Apr;19(4): 368-375.
15. Hansen J. A. et al. Paternal involvement in pediatric Type 1 diabetes: fathers' and mothers' psychological functioning and disease management // *Families, Systems, & Health*. – 2012. – Т. 30. – №. 1. – С. 47.
16. Lewin A. B. et al. Validation of the Pediatric Inventory for Parents in Mothers of Children With Type 1 Diabetes: An Examination of Parenting Stress, Anxiety, and Childhood Psychopathology // *Families, Systems, & Health*. – 2005. – Т. 23. – №. 1. – С. 56.
17. Barakat L. P. et al. Disease-related parenting stress in two sickle cell disease caregiver samples: Preschool and adolescent // *Families Systems and Health*. – 2007. – Т. 25. – №. 2. – С. 147.
18. Camfield C., Breau L., Camfield P. Impact of pediatric epilepsy on the family: a new scale for clinical and research use // *Epilepsia*. – 2001. – Т. 42. – №. 1. – С. 104-112.
19. Cushner-Weinstein S. et al. Parenting stress and childhood epilepsy: the impact of depression, learning, and seizure-related factors // *Epilepsy & Behavior*. – 2008. – Т. 13. – №. 1. – С. 109-114.; Wirrell E. C. et al. Parenting stress in mothers of children with intractable epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. – 2008. – Т. 13. – №. 1. – С. 169-173.
20. Wirrell E. C. et al. Parenting stress in mothers of children with intractable epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. – 2008. – Т. 13. – №. 1. – С. 169-173.

21. Levin R., Banks S. Stress in parents of children with epilepsy. *Canadian Journal of Rehabilitation*. 1991; 4: 229-238
22. Shatla R. et al. Correlates of parental stress and psychopathology in pediatric epilepsy // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2011. – Т. 14. – №. 4. – С. 252-256.
23. Лукьянова Е.Г., Айвазян С.О., Осипова К.В., Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А. Когнитивные и моторные функции у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии, находящихся на кетогенной диете. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8(1): 37-42. DOI:10.17749/2077-8333.2016.8.1.037-042
24. Pulsifer M. B. et al. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2001. – Т. 43. – №. 05. – С. 301-306.
25. Mattie-Luksic M. et al. Assessment of stress in mothers of children with severe breath-holding spells // *Pediatrics*. – 2000. – Т. 106. – №. 1. – С. 1-5.
26. Modi A. C. The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: Parenting stress and activity patterns // *Epilepsy & Behavior*. – 2009. – Т. 14. – №. 1. – С. 237-242.
27. Шалькевич Л.В., Смышёк В.Б., Кудлач А.И. Состояние психоэмоционального статуса родителей, воспитывающих детей с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7(3): 26-31
28. Семакина Н.В., Михайлов В.А., Багаев В.И. Социально-психологические особенности качества жизни родителей детей, страдающих эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5(1): 31-37.
29. Braams O. et al. Parenting stress does not normalize after child's epilepsy surgery // *Epilepsy & Behavior*. – 2015. – Т. 42. – С. 147-152.
30. Михаловска-Карлова Е.П. Некоторые биоэтические проблемы эпилептологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011; 3(4): 63-66.
31. Chiou H. H., Hsieh L. P. Comparative study of children's self-concepts and parenting stress between families of children with epilepsy and asthma // *Journal of Nursing Research*. – 2008. – Т. 16. – №. 1. – С. 65-74.
32. Chiou H. H., Hsieh L. P. Parenting stress in parents of children with epilepsy and asthma // *Journal of Child Neurology*. – 2008; 23(3): 301-306.
33. Streisand R., Kazak A. E., Tercyak K. P. Pediatric-specific parenting stress and family functioning in parents of children treated for cancer // *Children's Health Care*. – 2003. – Т. 32. – №. 4. – С. 245-256.
34. Rodenburg R. et al. Parents of children with enduring epilepsy: predictors of parenting stress and parenting // *Epilepsy & Behavior*. – 2007. – Т. 11. – №. 2. – С. 197-207.
35. Manuel J. C. Risk and resistance factors in the adaptation in mothers of children with juvenile rheumatoid arthritis // *Journal of Pediatric Psychology*. – 2001. – Т. 26. – №. 4. – С. 237-246.
36. Driscoll K. A. et al. Risk factors associated with depressive symptoms in caregivers of children with type 1 diabetes or cystic fibrosis // *Journal of pediatric psychology*. – 2010. – Т. 35. – №. 8. – С. 814-822.
37. Thompson R. J. et al. Psychological adjustment of children with cystic fibrosis: The role of child cognitive processes and maternal adjustment // *Journal of Pediatric Psychology*. – 1992. – Т. 17. – №. 6. – С. 741-755.
38. Helgeson V. S. et al. Families with children with diabetes: Implications of parent stress for parent and child health // *Journal of pediatric psychology*. – 2012. – Т. 37. – №. 4. – С. 467-478.

39. Kazak A. E., Barakat L. P. Brief report: Parenting stress and quality of life during treatment for childhood leukemia predicts child and parent adjustment after treatment ends //Journal of Pediatric Psychology. – 1997. – Т. 22. – №. 5. – С. 749-758.
40. Anthony K. K. et al. Parental perceptions of child vulnerability and parent stress as predictors of pain and adjustment in children with chronic arthritis //Children's Health Care. – 2011. – Т. 40. – №. 1. – С. 53-69.,
41. Barakat L. P. et al. Quality of life among adolescents with sickle cell disease: mediation of pain by internalizing symptoms and parenting stress //Health and Quality of Life Outcomes. – 2008. – Т. 6. – №. 1. – С. 60.
42. Hilliard M. E. et al. Parent stress and child behaviour among young children with type 1 diabetes //Child: care, health and development. – 2011. – Т. 37. – №. 2. – С. 224-232.
43. Colletti C. J. M. et al. The relationship of parental overprotection, perceived vulnerability, and parenting stress to behavioral, emotional, and social adjustment in children with cancer //Pediatric blood & cancer. – 2008. – Т. 51. – №. 2. – С. 269-274.
44. Roddenberry A., Renk K. Quality of life in pediatric cancer patients: The relationships among parents' characteristics, children's characteristics, and informant concordance //Journal of Child and Family Studies. – 2008. – Т. 17. – №. 3. – С. 402-426.
45. Paquola A. C. G. et al. Influence of parental stress in children with epilepsy //J Epilepsy. – 2014. – Т. 20. – №. 1. – С. 90-93.
46. Fedele D. A. et al. Longitudinal assessment of maternal parenting capacity variables and child adjustment outcomes in pediatric cancer //Journal of pediatric hematology/oncology. – 2011. – Т. 33. – №. 3. – С. 199-202.
47. Wu Y. P. et al. Parent and family stress factors predict health-related quality in pediatric patients with new-onset epilepsy //Epilepsia. – 2014. – Т. 55. – №. 6. – С. 866-877.
48. Тарасов Е.А., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии. Терапевтический Архив. 2015; 9: 114-122
49. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Никитина Н.А., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012;6(4):29-32.
50. Блинов Д.В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(4):91-98. DOI:10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098
51. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014;7(3):3-11.
52. Шаповалова М.А., Умерова А.Р., Бондарев В.А., Корецкая Л.Р. Моделирование в клинко-экономическом анализе медицинских организационных технологий. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014;7(4):16-18.
53. Омеляновский В.В., Максимова Л.В., Татаринов А.П. Ключевые параметры систем здравоохранения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014;7(2):51-56.
54. Мусина Н.З., Тарасов В.В. Перспективы применения методов клинко-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических

ХЕМОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ МАГНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПИРОГЛУТАМАТА МАГНИЯ

Профессор О.А. Громова¹, к.м.н. И.Ю. Торшин², к.м.н. А.Г. Калачева¹, к.м.н. Л.Э. Федотова¹, д.ф.-м.н. К.В. Рудаков²

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Иваново

²ГБАОУ ВПО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный

РЕЗЮМЕ

Для восполнения дефицита магния, широко распространенного среди жителей России, перспективно использование препаратов на основе органических солей магния: цитрата, лактата и пироглутамата (пидолата). Помимо положительного воздействия на транспорт иона Mg^{2+} внутрь клеток, каждый из перечисленных выше анионов-носителей магния несёт самостоятельное терапевтическое воздействие. Наименее изучены свойства пироглутамата магния. В работе представлены результаты комплексного исследования фармакологических свойств пироглутамата магния с использованием современных методик хемоинформационного и биоинформационного анализа. Показано, что нейротропные эффекты пироглутамата в составе соли магния могут осуществляться за счет влияния на синтез пироглутамат-содержащих нейропептидов (орексина, тиролиберина, нейротензина, и др.) и, также, за счет сходства пироглутамат-аниона с известными нейроактивными веществами. Так, было установлено сходство в структуре и свойствах пироглутамат-аниона с L-теанином, 2-пирролидином, пирацетамом, что позволило прогнозировать специфические молекулярно-физиологические эффекты пироглутамата: связывание с NMDA-рецепторами, активация холинергической нейротрансмиссии, вазодилатация. Результаты анализа указывают на нейропротекторные, антигипертензивные, седативные и антидепрессивные свойства пироглутамата магния, которые осуществляются анионом пироглутамата в синергизме с катионом магния.

Ключевые слова: Магне В6 раствор для питья, пироглутамат, магний, хемоинформатика.

ABSTRACT

Molecular mechanisms of pidolate magnesium action on neurophysiological processes
O.A Gromova, I.Y. Torshin, A.G. Kalacheva, L.E. Fedotova, K.V. Rudakov

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow region, Russia

To make up for the deficit of magnesium it is promising to use the drugs based on organic salts of magnesium citrate, lactate and pyroglutamate (pidolate). In addition to the positive impact on the transport of Mg^{2+} ions into cells, each of the above anions carries an independent therapeutic effect. The least studied are the properties of magnesium pyroglutamate. This paper presents the results of a comprehensive study of the pharmacological properties of magnesium pyroglutamate using modern techniques of chemoinformatics and bioinformatics. Pyroglutamate neurotrophic effects can be carried out by influencing the synthesis of pyroglutamate-containing neuropeptides (orexin, thyrotropin-releasing hormone, neurotensin etc) and also due to the similarity of pyroglutamate anion to known neuroactive substances. Similarities in the structure and properties of the pyroglutamate to L-theanine, 2-pyrrolidinone, piracetam allows to predict specific molecular and physiological effects pyroglutamate: binding to NMDA-receptors, activation of cholinergic neurotransmission, vasodilatation. **Conclusion:** The results of the analysis suggest neuroprotective, antihypertensive, sedative and antidepressant properties of magnesium pyroglutamate, which are carried out by pyroglutamate anion in synergy with magnesium cations.

Keywords: Magne B6 solution for drinking, pyroglutamate, magnesium, chemoinformatics.

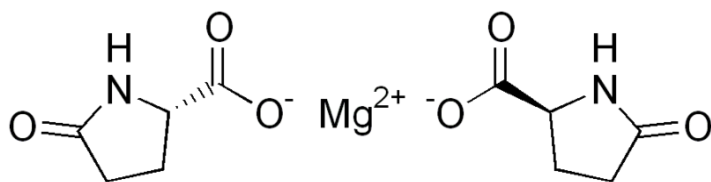
При восполнении повсеместно распространенной пищевой недостаточности магния перспективно использование препаратов на основе органических солей магния: цитрата, лактата, пидолата (пироглутамата). Имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований указывают на то, что помимо положительного воздействия иона магния, каждый из перечисленных выше анионов может и сам по себе оказывать положительное терапевтическое воздействие. В частности, практически ничего неизвестно о детальных молекулярных механизмах воздействия пидолата магния. Для успешного лечения следует учитывать фармакокинетические и фармакодинамические показатели различных соединений магния [1, 2].

Например, наш 30-летний клинический опыт указывает, что среди органических солей магния именно пироглутамат магния является наиболее подходящим для использования в неврологии [3, 4]. Пироглутамат магния может преимущественно компартментализоваться именно в нервной ткани и, зачастую, более эффективен в неврологической практике для снятия судорог, лечения нервного тика, подергиваний, по сравнению, например, с лактатом магния. Важно отметить, что для раствора пироглутамата магния (Мagne B6 в растворе для питья) $T_{max} = 15..30$ мин, т.е. препарат может оказывать быстрое терапевтическое воздействие.

Прием пироглутамата магния способствует не только *уменьшению дегидратации эритроцитов*, но и снижению болевых ощущений [5]. Клинические исследования показали перспективность использования пидолата магния *для снятия давящей головной боли у детей* [6]. Также известно, что пидолат магния используется *для улучшения многогранной функции сосудов* (тонус, состояние эндотелия и др.) [7] *илипидного профиля* [8].

Во многом, эти эффекты пироглутамата магния (Рис. 1) обусловлены самим ионом магния (Mg^{2+}), биодоступность которого значительно повышена за счет использования органического лиганда для связывания магния. В то же время, вклад самого пироглутамат-аниона в молекулярно-фармакологические эффекты пироглутамата магния практически не исследован. Иначе говоря, пироглутамат-анион может обладать независимыми от магния нейротропными свойствами, а не только выступать в качестве «переносчика» магния в нервную ткань.

Рис. 1. Пидолат (пироглутамат) магния – соль магния и пироглутаминовой кислоты (пироглутамат-аниона).



В настоящей работе представлены результаты комплексного исследования фармакологических свойств пироглутамата магния с использованием современных методик хемоинформационного и биоинформационного. Общая методология используемого в настоящей работе комплексного биоинформационного анализа подробно изложена в монографии [9] и включила:

А. Биоинформационный анализ имеющихся научных публикаций по пидолату магния;

Б. Хемоинформационный анализ – установление метаболических путей, на которые может воздействовать пидолат и потенциальных белков-рецепторов молекулы пидолата;

Результаты комплексного анализа результатов биоинформационного (п. А) и хемоинформационного (п. Б) анализов были сопоставлены с имеющимися данными по физиологическим и фармакодинамическим эффектам пидолата магния.

Биоинформационный анализ научных публикаций по пироглутамату и магнию осуществлялся на основании современных алгоритмов поиска научной информации. Поиск производился по указанным в Таблице 1 ключевым словам с последующей компьютерной обработкой результатов поиска для выделения наиболее релевантных публикаций. Компьютерная обработка результатов поиска осуществлялась на основе алгоритма, описанного в монографии [10].

Хемоинформационный анализ. Хемоинформатика – область исследований на стыке структурной химии и информатики, в котором решаются задачи установления взаимосвязи «химическая структура» – «свойство» методами современной информатики. В настоящей работе, для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости. Данный подход разрабатывается в рамках алгебраического подхода к распознаванию научной школы акад. РАН Ю.И. Журавлёва и акад. РАН К.В. Рудакова. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаковых описаний объектов [11, 12].

В настоящей работе сформулированы основы формализма для применения методов комбинаторной теории разрешимости к приложениям теории графов в области вычислительной химии. Показано, что в свете фундаментальных физико-химических особенностей строения молекул целесообразно ввести специальное понятие χ -графа (хемографа) – специальной разновидности размеченного графа для описания химической структуры молекул [13]. В рамках комбинаторной теории разрешимости, χ -графы рассматриваются как объекты, а их инварианты (или кортежи инвариантов) – как признаковые описания объектов. Полученные критерии локальной полноты исследуемых инвариантов χ -графов относительно заданного множества прецедентов позволили провести количественную оценку полноты используемых инвариантов на заданном множестве неизоморфных хемографов. Последнее позволило найти решение основной задачи хемоинформатики – поискструктурно схожих химических соединений и

установить молекулы, наиболее близкие молекуле пироглутамата по структуре и свойствам[14].

Результаты

Следует отметить, что термины «пидоловая кислота» и «пидолат» совершенно нетипичны для научной литературы. Гораздо более распространенными являются термины «пироглутаминовая кислота», «пироглутамат», «5-оксопролин» и другие (Таблица 1). В самом деле, поиск в базе данных научных публикаций Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) позволил найти всего 48 ссылок на ключевые слова «пидолат» и «пидоловая кислота», в то время как поиск с использованием всех синонимов позволил найти более 3450 ссылок (декабрь 2014).

Таблица 1. Синонимы L-пироглутаминовой кислоты

2-оксопирролидин-5-карбоксилат	Глутимат
2-пирролидон-5-карбоксилат	Глутиминат
γ -бутиролактамакарбоновая кислота	Глутиминовая кислота
2-L-пирролидон-5-карбоксилат	γ -лактама L-глутаминовой кислоты
Пирролидонкарбоксилат	Пидоловая кислота
5-карбокси-2-пирролидинон	Пидолидон
5-оксопролин (5-L-оксопролин)	Пироглутаминовая кислота

Анализ всей имеющейся научной литературы по пироглутаминовой кислоте показал, что наиболее высокие уровни этого соединения были найдены в крови, цереброспинальной жидкости и в коже. У лиц старше 18 лет уровни пироглутамата в плазме крови составляют 19 ± 4 мкмоль/л [15], в спинномозговой жидкости – $41..47 \pm 30$ мкмоль/л [16, 17]. Отмечено *преимущественное накопление пироглутамата в эритроцитах*[18].

Пироглутамат является одной из органических кислот цереброспинальной жидкости (ЦСЖ, ликвора). Концентрация органических кислот в ЦСЖ зависит от скорости их синтеза в мозге, поэтому концентрации органических кислот в крови и концентрации в ЦСЖ в значительной степени независимы друг от друга [16]. Измерения значений концентраций различных метаболитов в образцах в ЦСЖ от 35 пациентов с менингитом показали, что пироглутамат присутствует в ЦСЖ в более высоких концентрациях, чем в крови[17]. Как видно из результатов этих измерений (Таблица 2), концентрация пироглутамата в ЦСЖ – одна из самых высоких среди карбоновых кислот и сравнима с уровнями пирувата и ацетата.

Таблица 2. Концентрации метаболитов в образцах ЦСЖ, измеренные с помощью ЯМР (данные работы [16]). Кислоты расположены в порядке убывания концентраций. Для сравнения, приведено содержание глюкозы и фруктозы в ЦСЖ.

Метаболит	Средний концентрации в ЦСЖ, мкмоль/л	Данные литературы (ЦСЖ, мкмоль/л)
Глюкоза	2960 ± 1110	5390 ± 1650
Лактат	1651 ± 626	1590 ± 330
Глутамин	432 ± 204	444 ± 80
Цитрат	225 ± 96	176 ± 50
Фруктоза	160 ± 91	240 ± 20
Миоинозитол	84 ± 40	133 ± 20
Ацетат	58 ± 27	100 ± 30
Пируват	53 ± 42	71 ± 30
Пироглутамат	47 ± 30	41 ± 30
Аланин	46 ± 27	37 ± 7

Креатин	44 ±13	-
Креатинин	43 ±12	65 ± 25
Серин	42 ±18	42 ± 15
2-оксибутират	40 ±24	35 ± 24
Глутамат	40 ±40	33 ± 7
Треонин	30 ±12	28 ± 5
Лизин	29 ±13	28 ± 8
Валин	19 ±13	24 ± 7
Лейцин	16 ±9	19 ± 4
Фенилаланин	15 ±13	18 ± 7
Гистидин	14 ±8	12 ± 2
Ацетоацетат	12 ±12	6 ± 6
Тирозин	12 ±9	10 ± 4
Триптофан	5 ±3	2 ± 1

В головном мозге *L-пироглутамат* необходим для синтеза глутатиона-важнейшего антиоксиданта организма. Трансформация L-пироглутаминовой кислоты в глутамат управляется ферментом 5-оксопролиназой и является ключевым шагом в синтезе глутатиона, необходимого для защиты клеток от перекисного окисления липидов. Кроме того, L-пироглутамат действует как конкурентный ингибитор эксайтотоксических эффектов избытка глутамата (например при инсульте, ЧМТ) [19].

Дефицит L-пироглутаминовой кислоты в стриатуме сопровождается болезнью Гентингтона, причем дефицит пироглутамата в стриатуме наблюдается на фоне увеличения его концентрации в плазме крови вследствие нарушений обратного захвата глутамата [20].

Помимо ЦСЖ и головного мозга, еще одной тканью преимущественного накопления пироглутамата является *кожа*. Последнее чрезвычайно важно для ранозаживления в послеоперационный период. И магний, и пироглутамат существенно ускоряют заживление ран, при этом качества рубца повышается [21]. Пироглутамат является неотъемлемым компонентом т.н. «натурального увлажняющего фактора кожи», включающего серин, глицин, аргинин, орнитин, цитруллин, аланин, гистидин, уроганиновую кислоту и пироглутамат[22], который необходим для ранозаживления.

Проведенный в настоящей работе анализ показал, что физиологические эффекты пироглутамата могут проявляться через вхождение пироглутамата в состав пироглутамат-содержащие пептидов и посредством мимикрирования пироглутаматом определенных низкомолекулярных веществ метаболома человека. Эти два направления воздействия пироглутамата подробнее рассмотрены в последующих разделах статьи.

Пироглутамат-содержащие пептиды

Существует ряд пептидов, в состав которых входит остаток пироглутамата. Пироглутамат является *нетипичной* аминокислотой: аминогруппа этой аминокислоты образует лактамовое кольцо так, что она может быть задействована в образовании пептидной связи только с одной стороны и, следовательно, не может находиться в середине пептида. Поэтому, пироглутамат всегда встречается в пептидах только как *первая* по счету аминокислота в пептидной последовательности, т.е. является т.н. N-концевым аминокислотным остатком.

В целом, магний и пироглутамат-зависимые пептиды оказывают независимые нейрофизиологические эффекты на функционирование нейронов. Так, магний необходим для метаболизма катехоламинов (активация катехоламин-О-метилтрансферазы), передачи сигнала от рецепторов нейротрансмиттеров (активация аденилат-циклаза), регуляции возбудимости нейронов (за счет регулирования канала NMDA-рецепторов) и др. [1]. В то

же время, пироглутамат принципиально необходимо для структуры и функции пептидов, молекулярно-физиологические функции которых рассмотрены далее (Таблица 3).

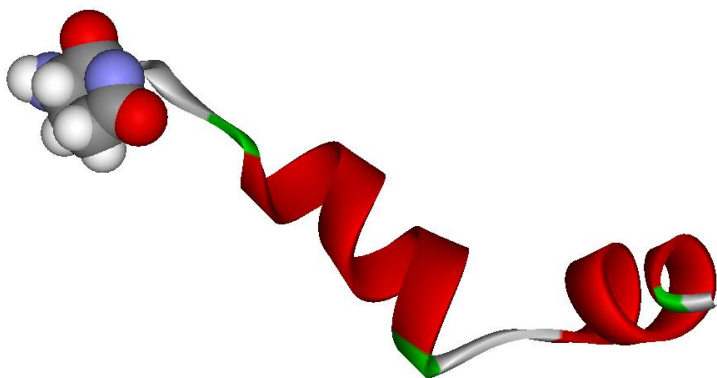
Таблица 3. Пироглутамат в составе биологически активных нейропептидов.

Пептид	Дли-на	Аминокислотная последовательность	Молекулярно-физиологические роли пептида
Орексин	33	<i>пиро</i> -QPLPDCCRQKTCSCRLY ELLHGAGNHAAGILTL	Регуляция приема пищи, цикла сон-бодрствование, регуляцию уровня жидкости, нейротрофический эффект
Ангиогенин	123	<i>пиро</i> -QDNSRYTHFLTQHYDA KPQGRDD...	Рост кровеносных сосудов, восстановление и рост капиллярной сети
Тиролиберин	3	<i>пиро</i> -Glu-His-Pro	Усиление секреции тиреотропного гормона, выработка тироксина, тиреоидных гормонов Т3 и Т4, антидепрессивное действие
Нейротензин	13	<i>пиро</i> -QLYENKPRRPYIL	Нейролептический, анальгетический эффекты, регуляция допаминовой и ГАМК нейротрансмиссии, вазодилатация, терморегуляция, нейропротекция
Гонадолиберин	10	<i>пиро</i> -QHWSYGLRPG	Секреция ФСГ, ЛГ, фолликулярный рост, выживание нейронов
Пироглутамил аланин	2	<i>пиро</i> -Glu-Ala	Ноотропный, нейропротекторный эффекты, снижение гиперактивности, улучшение функции памяти

Следует отметить, что функции некоторых из пироглутамат-содержащих пептидов, перечисленных в Таблице 3, зависят от уровней ионов магния. Например, тироидная функция и синтез Т4 в ответ на стимуляцию тиролиберином снижается на фоне дефицита магния[23]. С другой стороны, активация рецепторов тиролиберина способствует восстановлению гомеостаза магния после экспериментальной черепно-мозговой травмы[24]. Секреция содержащего пироглутамат пептида гонадолиберина является магний-зависимым процессом, т.к. регулируется магний-зависимыми NMDA-рецепторами[25, 26]. Далее, последовательно рассмотрены пироглутамат-содержащие нейропептиды, их роли в ЦНС и участие ионов магния в соответствующих процессах.

Орексин. Пироглутамат является первой аминокислотой в пептидах орексинов. Посредством орексинов осуществляется регуляция приема пищи, цикла сон-бодрствование[27], энергетического метаболизма, уровня жидкости в организме[28]. Пространственная структура орексина-А показана на Рис.2. Анализ пространственной структуры орексина А посредством интегрального метода анализа белков [9, 10] показал, что пироглутамат находится в составе важнейшего функционального участка орексина А.

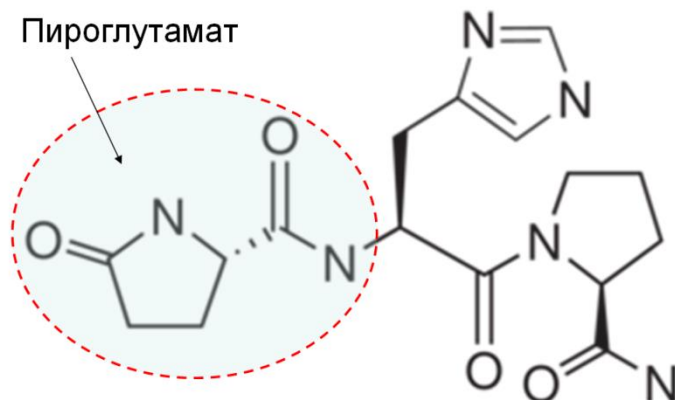
Рис.2. Пространственная структура орексина А. Сферами указано расположение пироглутамата в структуре пептида (PDB 1g02).



Рецепторы орексинов представлены в коре головного мозга и в гиппокампе. Исследование влияния активации рецепторов орексина на уровни нейротрофических пептидов показало, что орексин-А увеличивает уровни экспрессии нейротрофина-3 в клеточной культуре кортикальных нейронов [29]. Нейротрофин-3 (ген NT3), как и фактор роста нервов, поддерживает выживание и дифференциацию нейронов, а также стимулирует образование новых нейронов и синапсов [30]. Таким образом, орексин-А проявляет нейротрофический эффект через стимуляцию экспрессии нейротрофина-3, а пироглутаматный остаток, поддерживающий особую конформацию пептида орексина, важен для этого процесса.

Тиролиберин. Аминокислотный остаток пироглутамата является составной частью последовательности пептида тиролиберина (пиро-Glu-His-Pro, Рис. 3). Тиролиберин вызывает усиление секреции передней долей гипофиза тиреотропного гормона который, в свою очередь, воздействуя на специфические рецепторы в щитовидной железе, стимулирует выработку активного тироксина (Т4). Кроме того, тиролиберин проявляет ярко-выраженные антидепрессивные свойства [31].

Рис.3. Структурная формула тиролиберина.



Активная форма тиролиберина инактивируется ферментом пироглутамилпептидазой-2, взаимодействующим с пироглутаматом, и ингибирование этого фермента приводит к усилению эффектов тиролиберина [32]. Таким образом, остаток пироглутамата принципиально необходим для структуры и функции тиролиберина, обеспечивая определенные стабильность и время существования активной формы данного пептида.

Нейротензин. Первой аминокислотой в пептиде нейротензина является пироглутамат. Пептиды нейромедин и нейротензин – нейропептиды, синтезирующиеся из одного пробелка, кодируемого геном NTS. Данные пептиды характеризуются нейролептическим и анальгетическим эффектами, регулируя допаминовую и ГАМК-

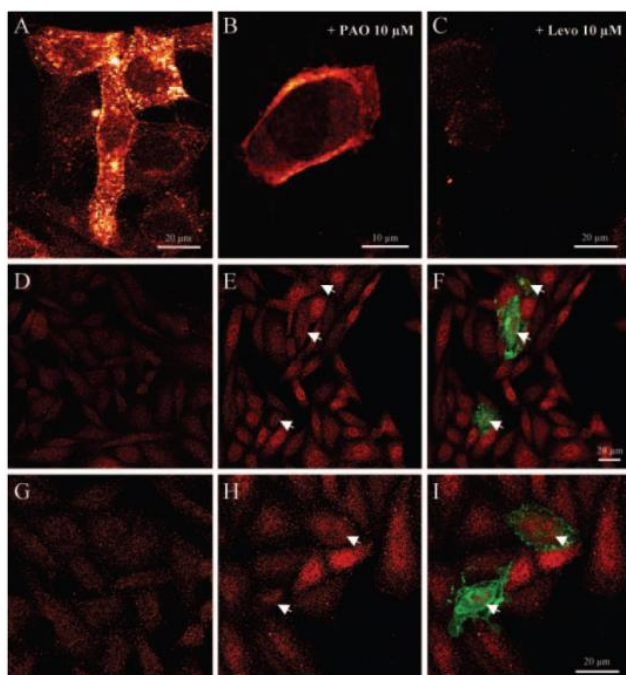
эргическую нейротрансмиссию в головном мозге[33]. В эксперименте, дополнение хронического приема нейролептиков инъекциями нейротензина способствовало снижению негативных экстрапирамидальных эффектов [34].

Биологические эффекты нейротензина осуществляются одноименными NT-рецепторами, которые являются перспективными таргетными белками для синтеза новых антипсихотических лекарств (в частности, для терапии шизофрении и мании [35]). Нейротензин характеризуется спектром фармакологического воздействия, несколько напоминающим спектр действия антипсихотических препаратов, что позволяет предположить роль нейротензина как эндогенного нейролептика [36].

Нейротензин был найден во всех отделах ЦНС, с самыми высокими уровнями в гипоталамусе, миндалине и прилежащем ядре. Этот пептид взаимодействует с дофаминергической системой и вызывает расширение кровеносных сосудов [37], участвует в терморегуляции, нейропротекции [38], вызывает анальгетический эффект[39], регулирует секрецию лютеинизирующего гормона. Таким образом, фармакологические исследования показывают, что нейротензин проявляет ряд свойств, схожих с эффектами воздействия магния на ЦНС. Можно предположить существование фармакодинамического синергизма между *пироглутамат*-содержащим пептидом нейротензином и *магнием* в осуществлении вазодилатирующего, терморегуляторного, анальгетического и нейропротекторного эффектов.

Это предположение подтверждается установленными сигнальными путями от NTS рецепторов, связывающих нейротензин. Например, низкоафинные рецепторы типа NTS2 играют важную роль в осуществлении антиноцицептивных и нейропротекторных свойств нейротензина. В экспериментальном исследовании [40] было показано, что активация NTS2-рецепторов приводит к интернализации рецептора внутри клетки (Рис. 4). Активация NTS2-рецепторов запускает внутриклеточный сигнальный каскад с участием «внеклеточно-регулируемых киназ 1/2» (ERK1/2), что повышает выживание нейронов, клеток эндотелия и других. Как известно, внеклеточно-регулируемые киназы 1/2 (ERK1/2), участвующие в осуществлении эффектов нейротензина, являются *магниезависимыми* белками.

Рис. 4. Интернализация рецептора NTS2 в активации магний-зависимого сигнального каскада ERK1/2 (данные [40]). А–С, активация рецепторов различными лигандами: нейротензин/нейромедин (А), ингибитор РАО (В); левокабастин (С). Яркость свечения точек отражает интенсивность активации рецепторов. D–I, прокрашивание для установления активации каскада *магниезависимой* киназой ERK1/2 нейротензином/нейромедином. D и G, базальный уровень активации каскада, E–H, начинают появляться активные формы рецепторов, F и I, зеленые точки указывают на присутствие фосфорилированной формы магний-зависимой ERK1/2, т.е. активацию всего каскада ERK1/2.



Дипептид пироглутамил-аланин. Дипептид пироглутамил-аланин характеризуется комплексом специфических воздействий на ЦНС, включая ноотропный и нейропротекторный эффекты. Российские исследователи внесли значительный вклад в изучение молекулярно-физиологических эффектов этого нейротропного дипептида. В эксперименте, пироглутамил-аланин в дозе 0,5 мг/кг (внутрибрюшинно) показал достоверное улучшение долговременной памяти в экспериментах с контекстной памятью и условными рефлексам [41]. Пироглутамил-аланин значительно увеличил выживаемость животных после двусторонней окклюзии общих сонных артерий [42], снижал гиперактивность в тесте "открытое поле", устранял нарушения способности к обучению и памяти [43], восстанавливал долгосрочное потенцирование гиппокампа после повреждений алкоголем [44]. В экспериментах с тестом пассивного избегания, пироглутами-лаланин показал положительный эффект на всех этапах формирования памяти [45]. Магний, как и дипептид пироглутамил-аланин, также характеризуется ноотропными, противосудорожными, антигиперактивными и нейропротекторными эффектами.

Молекулярные механизмы воздействия пироглутамат-аниона на функцию пироглутамат-содержащих пептидов

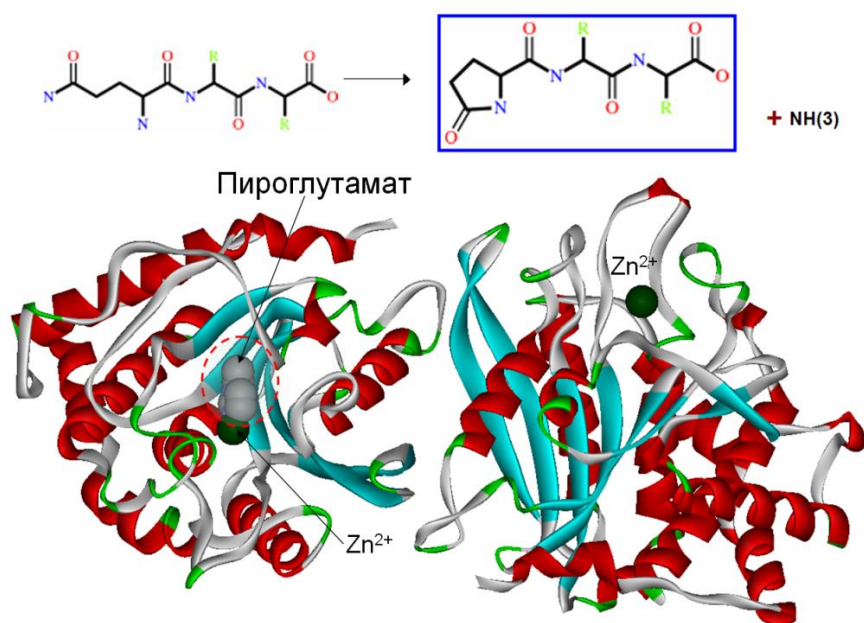
Для понимания того, каким образом пироглутамат-анион из *раствора пидолата магния* может оказывать непосредственное воздействие на функцию рассмотренных выше пептидов, следует рассмотреть молекулярно-клеточные механизмы включения пироглутамата в составе пептидов. В клетке, данные процессы осуществляются специальными ферментами – глутаминилциклазой и пироглутамилпептидазами.

Формирование N-концевых остатков пироглутамата в рассмотренных выше пептидах (тиролиберин, нейротензин и др.) осуществляется ферментом глутаминилциклазой [46]. Данный фермент *трансформирует* в пироглутамат только те N-концевые остатки глутамина в пептиде, рядом с которыми не находится отрицательно заряженных аминокислот (аспартат, глутамат) и триптофана. Иначе говоря, *пироглутамат образуется из глутамина уже находящегося в составе пептида, а не поступает из раствора при синтезе пептида из стандартных аминокислот.*

Цинк является эссенциальным кофактором, без которого активность фермента глутаминилциклазы существенно падает [47], так как цинк непосредственно взаимодействует с трансформируемыми пептидами (Рис. 5). Активность этого фермента

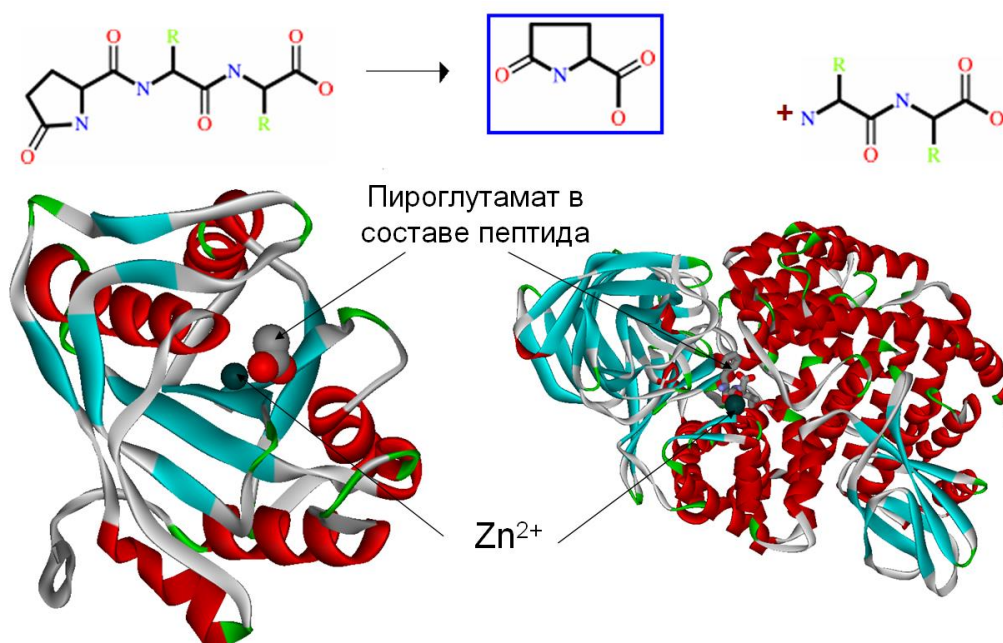
снижена у пациентов с генетическими дефектами гена глутаминилциклазы, что приводит к остеопоротическим изменениям (снижение костной массы, ухудшение микроархитектуры костной ткани и др.)[48].

Рис.5. Пространственная структура фермента глутаминилциклазы, поддерживающего биосинтез пироглутамата в пептидах. Приведены химическая реакция и расположение молекул в активном центре фермента (PDB 2afz): ион цинка (темно-зеленая сфера) и фрагмент молекулы пироглутамата (сферы серого цвета).



Фермент *пироглутамилпептидаза*, наоборот, *удаляет* пироглутаматные остатки из пептидов, что приводит к снижению или полной потере пептидами их биологических свойств. Существует две разновидности данного фермента (Рис. 6). *Пироглутамилпептидаза-I* удаляет пироглутаматный остаток практически из любого пептида, за исключением тех, в аминокислотной последовательности которых рядом с пироглутаматом присутствует L-пролин[49]. Активность пироглутамилпептидазы-II направлена исключительно на гидролиз N-концевых пироглутаматных остатков в пептидах, в аминокислотной последовательности которых рядом с пироглутаматом присутствует гистидин (т.е. пептидов тиролиберина, гонадолиберина, анорексогенина).

Рис.6. Протеолиз пироглутамил-содержащих пептидов и пространственные структуры соответствующих ферментов. Показано расположение молекул в активном центре фермента (сферы). Слева, пироглутамилпептидаза-I (PDB 3giu); Справа, пироглутамилпептидаза-II (PDB 2yd0).



Как фермент формирования пироглутамата в пептидах (глутаминилциклаза), так и фермент для удаления пироглутамата из пептидов (пироглутамилпептидаза) взаимодействуют именно с пироглутаматом в составе соответствующих пептидов. Поэтому, пироглутамат из раствора пидолата магния также может взаимодействовать с обоими ферментами, т.е. связываться с карманами активных центров этих ферментов. Оценка сродства взаимодействий между ферментами и пироглутаматом представляет собой отдельный вопрос, заслуживающий дальнейшего исследования.

Особенно важно взаимодействие пироглутамата из раствора *пидолата магния* с пироглутамилпептидазой. При этом будет происходить замедление скорости распада биологически активных форм всех рассмотренных выше пироглутамат-зависимых пептидов и, следовательно, будет сохраняться их биологическая активность. Таким образом, *пироглутамат в составе пидолата магния будет способствовать осуществлению нейропротекторного, вазодилатирующего, седативного и прочих эффектов пироглутамат-содержащих пептидов* (Таблица 3).

Анализ схожести низкомолекулярных веществ метаболома человека с пироглутаматом

С использованием нового математического подхода – анализа хемографов, в настоящем проекте был проведен анализ схожести химической структуры молекулы пидолата (пироглутамата) с молекулами метаболома человека. Метаболомом называется совокупность всех низкомолекулярных веществ (т.е. веществ с низкими молекулярными массами – не более 1000 дальтон), найденных в клетках и тканях организма. Установление схожести молекулярной структуры действующего начала препарата с элементами метаболома принципиально важно для установления всех эффектов воздействия препарата на организм[50].

В качестве модели метаболома человека использовались более 40,000 соединений, приведенных в базе данных HMDB (HumanMetabolomeDatabase, т.е. база данных метаболома человека) [51]. Отметим, что данные соединения включают большинство соединений, измеряемых в плазме крови человека. Поэтому, среди этих соединений присутствуют не только те, которые образуются в организме человека эндогенно, но и экзогенные вещества (в частности, лекарственные препараты).

В соответствии с упомянутым в разделе Методы комбинаторным анализом регулярности множеств хемографов были рассчитаны расстояния d_{χ_0} от структуры молекулы пироглутамата до структур всех молекул в модели метаболома. В результате, был получен список более чем из 200 молекул (подавляющее большинство которых –

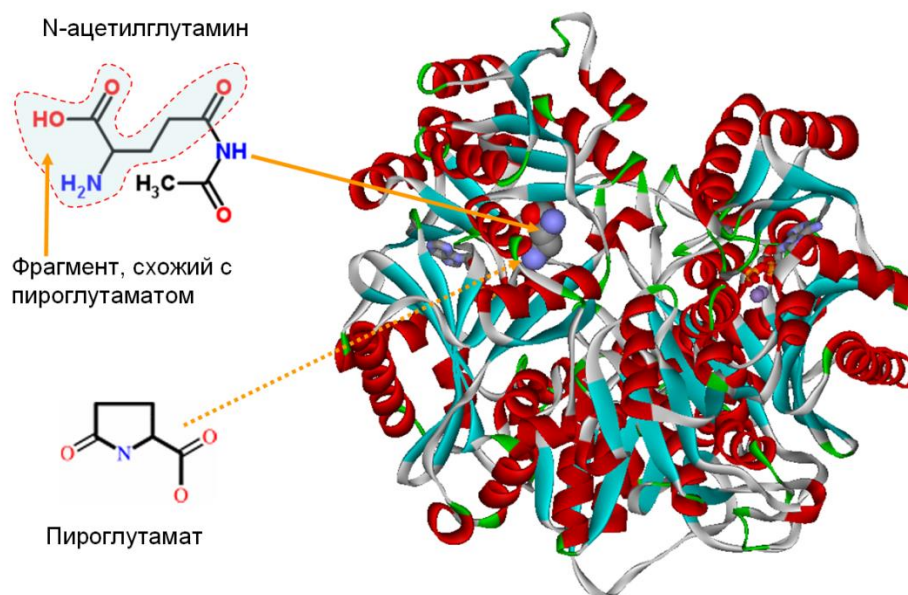
дипептиды с малоисследованными физиологическими ролями). Наиболее интересные результаты проведенного анализа (Табл.4) рассматриваются далее более подробно. В Таблице4, более низкие значения расстояния между хемографами (т.е. более низкие значения $d\chi_0$) соответствуют большей структурной схожести между молекулой пироглутамата и обсуждаемой молекулой, что указывает на возможное сходство в биологических ролях сравниваемых молекул.

Таблица4. Низкомолекулярные вещества, химическая структура которых схожа с пироглутаматом. Показано χ_0 -расстояние между пироглутаматом и соответствующей молекулой. Более низкие значения $d\chi_0$ соответствуют большей структурной близости молекулы вещества к пироглутамату.

$d\chi_0$	Химическая структурная формула (формат SMILES)	Название вещества	Физиологическое значение
0.07	<chem>CC(=O)NC(CCC(N)=O)C(O)=O</chem>	N-ацетилглутамин	Детоксикация азотистых оснований
0.15	<chem>CC(=O)NC(CCC=O)C(O)=O</chem>	N-ацетилглутамат	Детоксикация азотистых оснований
0.22	<chem>NC(CCC(=O)NCC(O)=O)C(O)=O</chem>	5-глутамилглицин	Антагонист глутамата (нейропротекция)
0.37	<chem>CCNC(=O)CCC(N)C(O)=O</chem>	L-теанин	Антагонист глутамата, ноотропный эффект
0.45	<chem>O=C1CCCN1</chem>	2-пирролидинон	Антагонист глутамата, активация ацетилхолиновых рецепторов
0.45	<chem>O=C1N(CC(=O)N)CCC1</chem>	Пирацетам	Высвобождение ГАМК, секреция ацетилхолина, антагонист глутамата, ноотропные эффекты
0.46	<chem>CCC(N1CCCC1=O)C(N)=O</chem>	Левитирацетам	Противоэпилептический препарат
0.50	<chem>CC(CS)C(=O)N1CCCC1C(O)=O</chem>	Каптоприл	Ингибитор АПФ, нормализация АД
0.59	<chem>NC(CCC(N)=O)C(O)=O</chem>	L-глутамин	Ранозаживление, детоксикация азотистых оснований
0.62	<chem>CN1C(CCC1=O)C1=CN=CC=C1</chem>	Котинин	Активация ацетилхолиновых рецепторов, ноотропный эффект

N-ацетилглутамин и схожее с ним соединение N-ацетилглутамат синтезируются из глутаминовой кислоты и ацетил-КоА посредством фермента N-ацетилглутаматсинтетазы. Оба соединения активируют карбамоилфосфат синтетазу (Рис. 7) – фермент цикла мочевины, который необходим для удаления аммиака из организма путем его преобразования в относительно нетоксичные мочевины или мочевую кислоту.

Рис.7. N-ацетилглутамин активирует карбамоилфосфат синтетазу. На пространственной структуре фермента показан сайт предположительного связывания N-ацетилглутамина/N-ацетилглутамата (сферы)



Активируемая N-ацетилглутамином карбамоилфосфат синтетаза катализирует АТФ-зависимый синтез карбамоилфосфата, то есть передает аммиака из глутамина на молекулу бикарбоната, который был предварительно фосфорилируется молекулой АТФ. Образующаяся молекула карбамоилфосфата оставляет фермент и, последовательно преобразуясь в L-цитруллин, аргининосукцинат, и т.д., карбамоилфосфат трансформируется в мочевины. При *восполнении дефицита магния пидолотом магния*, пироглутамат анион может встраиваться в карман фермента карбамоилфосфат синтетазы и, подобно N-ацетилглутамину, активировать этот фермент.

L-теанин- аминокислота, аналог глутамина и глутамата, первоначально найденный в экстрактах зеленого чая. Теанин может пересекать гематоэнцефалический барьер и характеризуется психоактивными свойствами[52], способствуя снижению умственного и физического стресса [53], улучшая когнитивные способности[54] и способствуя снижению депрессивной симптоматики. Теанин характеризуется слабым сродством к рецепторам глутамата на постсинаптических клетках[55] и может частично блокировать избыточную активацию глутаматных рецепторов.

2-пирролидинон, подобно пироглутамату, пирролидинон является продуктом лактамной циклизации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Противосудорожные препараты увеличивают уровни ГАМК и уровни связанных с ГАМК метаболитов, в т.ч. 2-пирролидинона[56]. Основным продуктом биотрансформаций препарата леветирацетам в организме является 2-пирролидинон N-масляная кислота [57]. Пирролидинон вызывает долговременную потенциацию AMPA рецепторов через калмодулин-зависимый сигнальный путь Ca^{2+} -МКII. Кроме того было установлено, что данное соединение связывается и с NMDA-рецепторами [58].

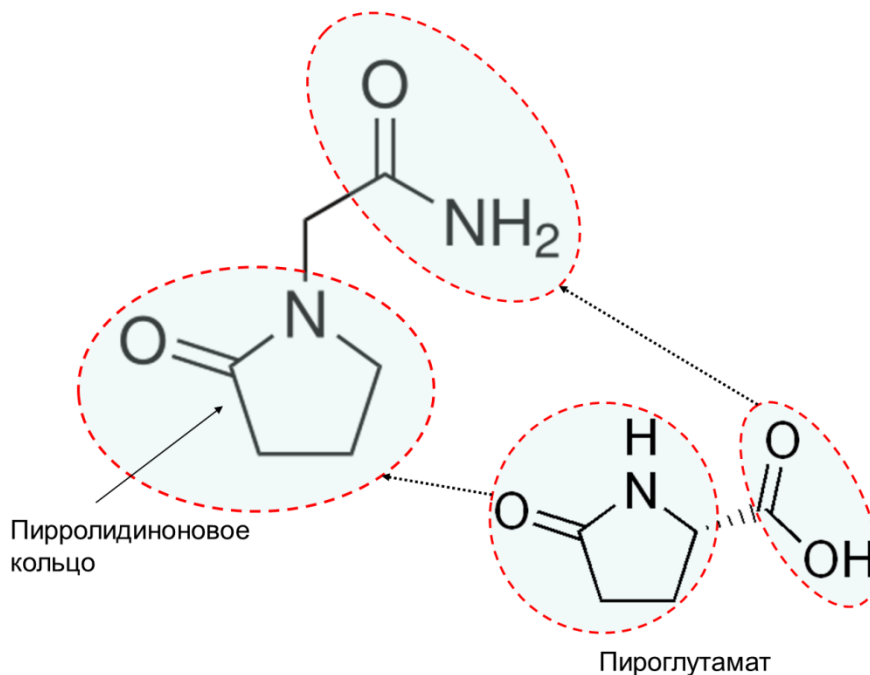
Такие производные пирролидинона как пирацетам, оксирацетам, анирацетам, пироглутамат и прамирацетам активируют холинергические механизмы. Все эти препараты предотвращают и восстанавливают вызываемые скополамином нарушения процессов обучения и памяти. Производные пирролидинона также предотвращают амнезию, связанную с угнетением синтеза ацетилхолина [59].

Экспериментальные исследования показали, что выраженному сходству между структурами 2-пирролидинона и пироглутамата соответствует и сходство в молекулярно-физиологических свойствах. Так, пироглутаминовая кислота действительно оказывает воздействие на холинергические системы. Оба стереоизомера, L-пироглутаминовая (пидоловая) кислота и D-пироглутаминовая кислота, предотвращали нарушения памяти, вызванные электрическим шоком или скополамином и, также, предотвращали снижения

уровней ацетилхолина в мозге посредством активации кортикальных и гиппокамповых холинергических рецепторов [60].

Пирацетам (Рис. 8)—основной представитель ноотропных препаратов, который широко применяется в клинической практике для лечения неврологических, психиатрических и других заболеваний. В результате действия препарата, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани, усиливаются процессы биосинтеза, стимулируются гликолитические процессы [61, 62].

Рис. 8. Структура пирацетама. Показаны элементы сходства с пироглутаматом



Пирацетам улучшает функцию нейромедиатора ацетилхолина через мускариновые холинергические (АХ) рецепторы, которые участвуют в процессах памяти. Кроме того, пирацетам оказывает влияние и на NMDA-глутаматные рецепторы, которые участвуют в процессах обучения и памяти процессов [63, 64].

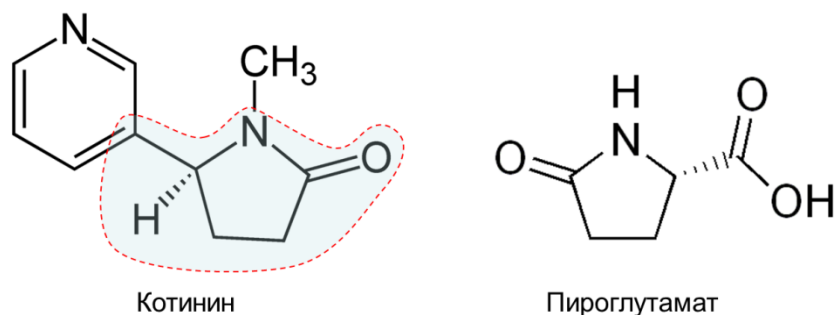
Несмотря на сравнительно высокое значение расстояния между пироглутаматом и пирацетамом ($d\chi_0=0.45$), такая степень сходства в структуре уже достаточна для значительного сходства и в свойствах молекулы. Так, изучение связывания двух стереоизомеров пироглутамата с 27 нейротрансмиттерными рецепторами также показало избирательное связывание пироглутамата с NMDA и AMPA-рецепторами [65]. Кроме того, подобно пирацетаму, пироглутамат тоже воздействует на холинергические системы мозга. В эксперименте, пироглутамат увеличивал высвобождение ГАМК и секрецию ацетилхолина (АХ). Последнее может происходить не только за счет взаимодействия с АХ-рецепторами, но и вследствие действия пироглутамата как антагониста глутаматных рецепторов [66].

Пироглутаминовая кислота способствует секреции ГАМК в коре головного мозга, проявляет седативный эффект и значительно сокращает период полувыведения этанола при острой интоксикации [17]. Важно отметить, что 1998 году в исследовании Раюшкина была получена высокая эффективность терапии острого алкогольного психоза (delirium) при использовании Магне В6 именно в форме раствора для питья в дозе 60 мл/сут (по 2 ампулы 3 раза в день) [67].

Котинин— алкалоид табака и метаболит никотина [68, 69] (Рис. 9). Слово "котинин" является анаграммой слова "никотин". Котинин известен тем, что является биомаркером количества выкуранных сигарет. Уровни котинина менее 10 нг/мл

характерны для некурящих; уровни в 10-100 нг/мл ассоциированы с легким активным или умеренным пассивным курением, а уровни выше 300 нг/мл – тяжелой форме никотиновой зависимости (более 20 сигарет/сут). Котинин, подобно никотину, связывает и активирует никотиновые рецепторы к ацетилхолину, активация которых приводит к ноотропному и антипсихотическому эффектам [70-72]. Настоящий анализ позволяет предположить, что использование пидолата магния уместно в комплексной терапии никотиновой зависимости и патогенетически обосновано. При отлучении от никотина, магний оказывает антистрессорный, седативный эффект посредством ингибирования NMDA-рецепторов, а пидолат-анион, имитируя эффекты никотина/котинина на никотиновые рецепторы ацетилхолина, позволяет облегчить течение абстиненции.

Рис.9. Химическая структура котинина. Выделен фрагмент структуры, схожий с пироглутаматом.



Заключение

Результаты анализа позволили очертить круг возможных молекулярно-физиологических эффектов пироглутамата: нормализация баланса азота, антагонист NMDA-рецепторов, активация холинергической нейротрансмиссии, вазодилатация и, в целом, нейропротекторные, антигипертензивные, седативные, антиабстинентные и антидепрессивные свойства. По данным расчета энергий стабилизации комплексов «магний»-«пидолат» и «магний»-«лактат», пидолат и лактат характеризуются сравнимыми энергиями связывания магния в водном растворе. Последнее указывает на то, что различия в эффектах между этими двумя формами магния заключаются именно в молекулярно-физиологических ролях анионов, а не в их биодоступности. Данные выводы находятся в согласии с имеющимися данными экспериментальных и клинических исследований.

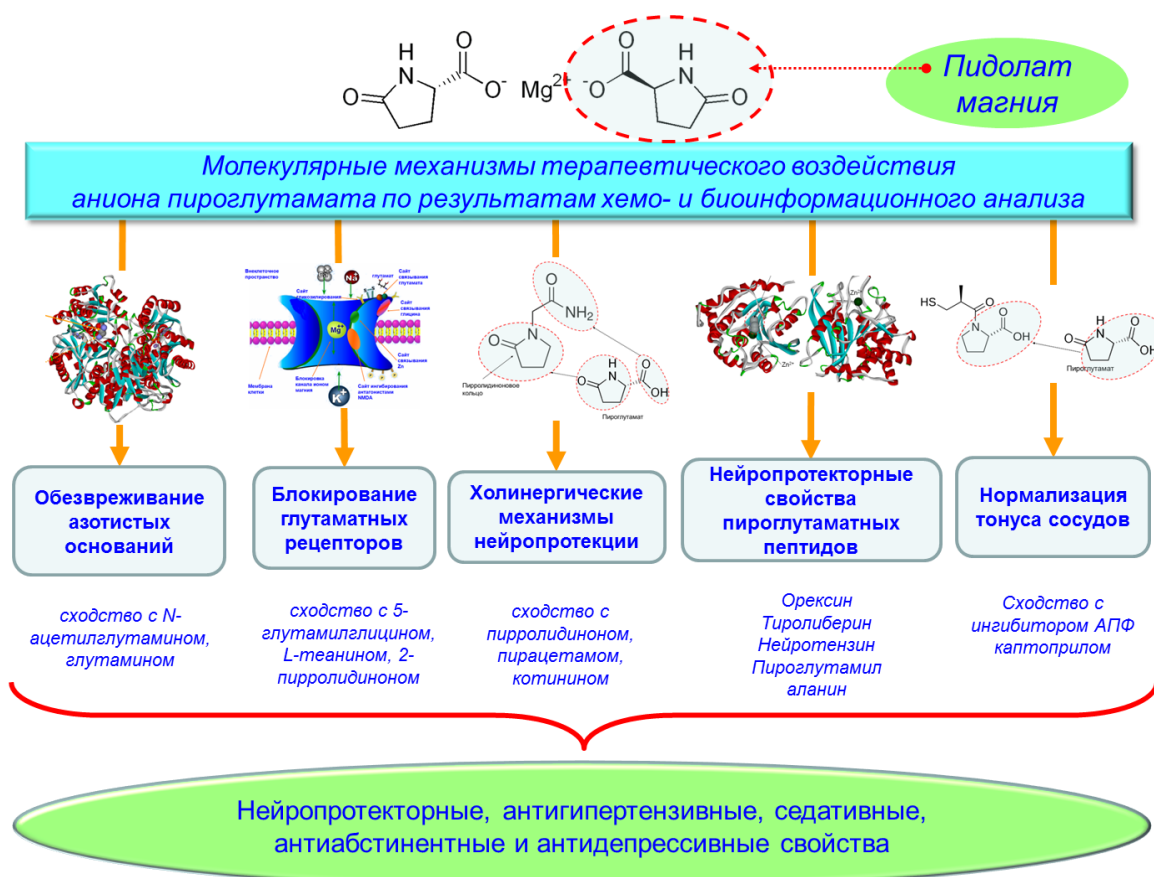
Изучение детальных молекулярных механизмов воздействия пидолата (пироглутамата) магния на нервную систему и другие системы организма весьма интересно, принимая во внимание имеющиеся экспериментальные и клинические данные. Долгое время, клинические эффекты, наблюдаемые при использовании органических солей магния, приписывались исключительно магнию, а роль органических анионов ограничивалась только повышением биодоступности магния при пероральном приеме препаратов. Независимые позитивные эффекты анионов на физиологию человека, как правило, не рассматривались и пидолат (пироглутамат) анион оставался одним из наименее исследованных анионов-переносчиков магния.

Проведенный в рамках настоящей работы биоинформационный и хемоинформационный анализ (т.е. анализ схожести структур молекул) позволил впервые сформулировать молекулярные механизмы, специфические для терапевтического воздействия пидолата магния (Рис. 10). Проведенный анализ пироглутамат-содержащих пептидов (орексин, тиролиберин, нейротензин, пироглутамил аланин и др.) показал, что

пироглутамат может способствовать замедлению распада активных форм этих нейропротекторных пептидов.

Результаты анализа позволяют предположить участие пироглутамата в таких процессах как обезвреживание токсичных азотистых оснований (схожесть с N-ацетилглутамином, N-ацетилглутаматом, глутамином), блокирование глутаматных (NMDA)рецепторов (схожесть с 5-глутамилглицином, L-теанином, 2-пирролидином), вазодилатация и нормализация тонуса сосудов (сходство с ингибитором АПФ каптоприлом). Пироглутамат может активировать холинергические механизмы нейропротекции (сходство с пирролидином, пирацетамом), в частности, посредством никотиновых рецепторов (сходство с котинином), способствовать увеличению уровней ГАМК (сходство с 2-пирролидином) и, в целом, проявлять ноотропные и антидепрессивные свойства (сходство с L-теанином, пирацетамом). Особые фармакокинетические и фармакодинамические свойства пироглутамата (пидолата) магния обусловлены специфическими взаимодействиями пироглутамата с белками клетки, на которые и указал проведенный хемоинформационный анализ.

Рис.10.Молекулярнымеханизмытерапевтическоговоздействияанионапироглутамата.



Магне В6 в растворе для питья – единственная форма органического магния не содержащая сахара, используемая у детей с 1 года, а также у взрослых с нарушениями глотания и у пациентов с диабетом и ожирением. Эта незаменимая форма для детей младшего возраста (с 1 года до 4-х лет), т.к. в этом возрасте по международным правилам ВОЗ ограничены таблетированные и любые другие твердые лекарственные формы для приема внутрь. Также раствор Магне В6 для питья имеет высокую биодоступность и практически лишен нежелательных побочных эффектов [1, 2].

Литература

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. NovaScience, NY, 2011, ISBN-10: 1-60741-704-9.
2. Справочник лекарственных средств, М., Видаль, 2017, 1321 с.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Садин А.В., Жидоморов Н.Ю., Волков А.Ю., Гришина Т.Р., Назаренко О.А., Сатарина Т.Е., Глаговский П.Б., Калачева А.Г., Юргель И.С. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнийсодержащих препаратов. Фарматека, 2009.-N 10.-С.63-68.
4. Быков А.Т., Андреев А.В., Громова О.А. Влияние Магне В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. Клиническая фармакология и терапия, 2000.-N 5.-С.31-34
5. Hankins JS, Wynn LW, Brugnara C, Hillery CA, Li CS, Wang WC. Phase I study of magnesium pidolate in combination with hydroxycarbamide for children with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2008 Jan;140(1):80-5.
6. Grazi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up. Neurol Sci. 2007 Jun;28(3):148-50.
7. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Belvedere M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. Magnes Res. 2010 Sep;23(3):131-7. doi: 10.1684/mrh.2010.0214.
8. Hadjistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI, Tziolas IM, Aroditis CP, Hitoglou-Makedou A, Zebekakis PE, Pikilidou MI, Lasaridis AN. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. Med Sci Monit. 2010 Jun;16(6):CR307-312.
9. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NovaBiomedicalBooks, NY, 2009, ISBN: 978-1-60692-217.
10. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М., Изд. МЦНМО, 2013, 768 с.
11. Журавлёв Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ. – 2011 – Т.3. № 4, с.67-76.
12. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. ДАН, 2011, Т. 441, № 1, с.1-5.
13. I. Yu. Torshin and K. V. Rudakov. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs. Part 1: Fundamentals of Modern Chemical Bonding Theory and the Concept of the Chemograph. Pattern Recognition and Image Analysis, 2014, Vol. 24, No. 1, pp. 11–23.
14. I. Yu. Torshin and K. V. Rudakov. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs: Part 2. Local Completeness of Invariants of Chemographs in View of the Combinatorial Theory of Solvability. Pattern Recognition and Image Analysis, 2014, Vol. 24, No. 2, pp. 196–208.
15. Friesen RW, Novak EM, Hasman D, Innis SM. Relationship of dimethylglycine, choline, and betaine with oxoproline in plasma of pregnant women and their newborn infants. J Nutr. 2007;137(12):2641-2646.
16. Wishart DS, Lewis MJ, Morrissey JA, Flegel MD, Jeroncic K, Xiong Y, Cheng D, Eisner R, Gautam B, Tzur D, Sawhney S, Bamforth F, Greiner R, Li L. The human cerebrospinal fluid metabolome. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2008;871(2):164-73 doi.
17. Hoffmann GF, Meier-Augenstein W, Stockler S, Surtees R, Rating D, Nyhan WL. Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid. J Inher Metab Dis. 1993;16(4):648-669.

18. De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Neuberger D, Beuzard Y, Brugnara C. Oral magnesium pidolate: effects of long-term administration in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2000;108(2):284-289.
19. Dusticier N, Kerkerian L, Errami M, Nieoullon A. Effects of pyroglutamic acid on corticostriatal glutamatergic transmission. *Neuropharmacology.* 1985;24(9):903-908.
20. Uhlhaas S, Lange H. Striatal deficiency of L-pyroglutamic acid in Huntington's disease is accompanied by increased plasma levels. *Brain Res.* 1988;457(1):196-199.
21. Суракова Т.В., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Кодин А.А., Чибисов И.В., Илларионова Е.Э., Коробова О.Р., Торшин И.Ю., Лепихина Л.Э., Громова О.А. Влияние оротата магния на регенерацию кожи. *Русский Мед. Журн.* 2012;20:575-581.
22. Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, Bruining HA, Puppels GJ. In vivo confocal Raman microspectroscopy of the skin: noninvasive determination of molecular concentration profiles. *J Invest Dermatol.* 2001;116(3):434-442.
23. Hsu JM, Root AW, Duckett GE, Smith JC Jr, Yunice AA, Kepford G. The effect of magnesium depletion on thyroid function in rats. *J Nutr.* 1984 Aug;114(8):1510-7.
24. Vink R, McIntosh TK, Faden AI. Treatment with the thyrotropin-releasing hormone analog CG3703 restores magnesium homeostasis following traumatic brain injury in rats. *Brain Res.* 1988 Sep 13;460(1):184-8.
25. El-Etr M, Akwa Y, Baulieu EE, Schumacher M. The neuroactive steroid pregnenolone sulfate stimulates the release of gonadotropin-releasing hormone from GT1-7 hypothalamic neurons, through N-methyl-D-aspartate receptors. *Endocrinology.* 2006 Jun;147(6):2737-43.
26. Mahachoklertwattana P, Sanchez J, Kaplan SL, Grumbach MM. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors mediate the release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) by NMDA in a hypothalamic GnRH neuronal cell line (GT1-1). *Endocrinology.* 1994 Mar;134(3):1023-30.
27. Prospero-Garcia O, Mendez-Diaz M. The role of neuropeptides in sleep modulation. *Drug News Perspect.* 2004;17(8):518-522.
28. Nakajima C, Kuyama H, Nakazawa T, Nishimura O, Tsunasawa S. A method for N-terminal de novo sequencing of N-alpha-blocked proteins by mass spectrometry. *Analyst.* 2011;136(1):113-9 doi.
29. Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I, Kawahara S, Ebihara K, Saito Y, Nakao K. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett.* 2009;450(2):132-5 doi.
30. Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science.* 1990;247(4949):1446-1451.
31. Nillni EA, Sevarino KA. The biology of pro-thyrotropin-releasing hormone-derived peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(5):599-648.
32. Lazcano I, Uribe RM, Martinez-Chavez E, Vargas MA, Matziari M, Joseph-Bravo P, Charli JL. Pyroglutamyl peptidase II inhibition enhances the analeptic effect of thyrotropin-releasing hormone in the rat medial septum. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(1):222-31 doi.
33. Li XM, Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Hasselrot U, Ungerstedt U, Fuxe K. Neurotensin peptides antagonistically regulate postsynaptic dopamine D2 receptors in rat nucleus accumbens: a receptor binding and microdialysis study. *J Neural Transm Gen Sect.* 1995;102(2):125-137.
34. Stoessl AJ, Szczutkowski E. Neurotensin and neurotensin analogues modify the effects of chronic neuroleptic administration in the rat. *Brain Res.* 1991;558(2):289-295.
35. Kinkead B, Nemeroff CB. Novel treatments of schizophrenia: targeting the neurotensin system. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006;5(2):205-218.
36. Kinkead B, Dobner PR, Egnatashvili V, Murray T, Deitemeyer N, Nemeroff CB. Neurotensin-deficient mice have deficits in prepulse inhibition: restoration by clozapine but not haloperidol, olanzapine, or quetiapine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(1):256-64.

37. Carraway R, Leeman SE. The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalami. *J Biol Chem.* 1973;248(19):6854-6861.
38. Katz LM, Young A, Frank JE, Wang Y, Park K. Neurotensin-induced hypothermia improves neurologic outcome after hypoxic-ischemia. *Crit Care Med.* 2004;32(3):806-810.
39. Friry C, Feliciangeli S, Richard F, Kitabgi P, Rovere C. Production of recombinant large proneurotensin/neuromedin N-derived peptides and characterization of their binding and biological activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(4):1161-1168.
40. Gendron L, Perron A, Payet MD, Gallo-Payet N, Sarret P, Beaudet A. Low-affinity neurotensin receptor (NTS2) signaling: internalization-dependent activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2. *Mol Pharmacol.* 2004;66(6):1421-30 Epub 2004 S.
41. Vysotskii AL, Vysotskii DL, Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Anokhin KV. Modulation of long-term memory by delayed administration of the amide of L-pyroglutamyl-D-alanine, a nootropic agent, in spaced and massed training in rats. *Neurosci Behav Physiol.* 1999;29(2):137-142.
42. Iasnetsov VV, Krylova IN, Provornova NA. [Pharmacological treatment of memory disorders caused by hypoxia and cerebral ischemia in rats]. *Aviakosm Ekolog Med.* 1998;32(1):55-60.
43. Trofimov SS, Ostrovskaya RU, Smol'nikova NM, Nemova EP, Gudasheva TA, Kuznetsova EA, Voronina TA. [The correction with nooglutil and L-pyroglutamyl-D-alanine amide of cognitive disorders in rats due to intrauterine hypoxia]. *Eksp Klin Farmakol.* 1995;58(6):10-13.
44. Chepkova AN, Doreulee NV, Trofimov SS, Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Skrebitsky VG. Nootropic compound L-pyroglutamyl-D-alanine-amide restores hippocampal long-term potentiation impaired by exposure to ethanol in rats. *Neurosci Lett.* 1995;188(3):163-166.
45. Ostrovskaya RU, Gudasheva TA, Trofimov SS, Romanova GA, Dobrynin VP. [Behavioral and electrophysiologic characteristics of a peptide analog of piracetam--L-pyroglutamyl-D-alanine amide]. *Biull Eksp Biol Med.* 1987;104(11):576-579.
46. Schilling S, Hoffmann T, Manhart S, Hoffmann M, Demuth HU. Glutaminyl cyclases unfold glutamyl cyclase activity under mild acid conditions. *FEBS Lett.* 2004;563(1-3):191-196.
47. Cynis H, Rahfeld JU, Stephan A, Kehlen A, Koch B, Wermann M, Demuth HU, Schilling S. Isolation of an isoenzyme of human glutaminyl cyclase: retention in the Golgi complex suggests involvement in the protein maturation machinery. *J Mol Biol.* 2008;379(5):966-80 doi.
48. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol.* 2000;166(2):235-245.
49. Dando PM, Fortunato M, Strand GB, Smith TS, Barrett AJ. Pyroglutamyl-peptidase I: cloning, sequencing, and characterisation of the recombinant human enzyme. *Protein Expr Purif.* 2003;28(1):111-119.
50. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007), ISBN: 1600217524.
51. Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N, Cheng D, Jewell K, Arndt D, Sawhney S, Fung C, Nikolai L, Lewis M, Coutouly MA, Forsythe I, Tang P, Shrivastava S, Jeroncic K, Stothard P, Amegbey G, Block D, Hau DD, Wagner J, Miniaci J, Clements M, Gebremedhin M, Guo N, Zhang Y, Duggan GE, Macinnis GD, Weljie AM, Dowlatabadi R, Bamforth F, Clive D, Greiner R, Li L, Marrie T, Sykes BD, Vogel HJ, Querengesser L. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(Database:D521-D526).
52. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biol Psychol.* 2007;74(1):39-45.
53. Park SK, Jung IC, Lee WK, Lee YS, Park HK, Go HJ, Kim K, Lim NK, Hong JT, Ly SY, Rho SS. A combination of green tea extract and l-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *J Med Food.* 2011;14(4):334-43 doi.

54. Haskell CF, Kennedy DO, Milne AL, Wesnes KA, Scholey AB. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol.* 2008;77(2):113-22.
55. Kakuda T, Nozawa A, Sugimoto A, Niino H. Inhibition by theanine of binding of [3H]AMPA, [3H]kainate, and [3H]MDL 105,519 to glutamate receptors. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002;66(12):2683-2686.
56. Petroff OA, Hyder F, Collins T, Mattson RH, Rothman DL. Acute effects of vigabatrin on brain GABA and homocarnosine in patients with complex partial seizures. *Epilepsia.* 1999;40(7):958-964.
57. Isoherranen N, Spiegelstein O, Bialer M, Zhang J, Merriweather M, Yagen B, Roeder M, Triplett AA, Schurig V, Finnell RH. Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butyric acid, and its enantiomer (R)-alpha-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia.* 2003;44(10):1280-1288.
58. Nishizaki T, Matsumura T. The aniracetam metabolite 2-pyrrolidinone induces a long-term enhancement in AMPA receptor responses via a CaMKII pathway. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002;98(1-2):130-134.
59. Pepeu G, Spignoli G. Nootropic drugs and brain cholinergic mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989;13 Suppl:S77-S88.
60. Spignoli G, Magnani M, Giovannini MG, Pepeu G. Effect of pyroglutamic acid stereoisomers on ECS and scopolamine-induced memory disruption and brain acetylcholine levels in the rat. *Pharmacol Res Commun.* 1987;19(12):901-912.
61. Gouliaev AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res Brain Res Rev.* 1994;19(2):180-222.
62. Jordaan B, Oliver DW, Dormehl IC, Hugo N. Cerebral blood flow effects of piracetam, pentifylline, and nicotinic acid in the baboon model compared with the known effect of acetazolamide. *Arzneimittelforschung* 1996;46(9):844-847.
63. Grau M, Montero JL, Balasch J. Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *Gen Pharmacol.* 1987;18(2):205-211.
64. Nickolson VJ, Wolthuis OL. Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochem Pharmacol.* 1976;25(20):2241-2244.
65. Barone D, Spignoli G. Investigations on the binding properties of the nootropic agent pyroglutamic acid. *Drugs Exp Clin Res.* 1990;16(2):85-99.
66. Antonelli T, Carla V, Lambertini L, Moroni F, Bianchi C. Pyroglutamic acid administration modifies the electrocorticogram and increases the release of acetylcholine and GABA from the guinea-pig cerebral cortex. *Pharmacol Res Commun.* 1984;16(2):189-197.
67. Раюшкин В.А. Опыт повышения эффективности антидепрессивной терапии препаратом Магне В6.// Материалы научно-практ. конф. с междунар. участием, 7-8 апреля - 1998, - М. - С. 383-385.
68. Dwoskin LP, Teng L, Buxton ST, Crooks PA. (S)-(-)-Cotinine, the major brain metabolite of nicotine, stimulates nicotinic receptors to evoke [3H]dopamine release from rat striatal slices in a calcium-dependent manner. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288(3):905-911.
69. Anderson DJ, Arneric SP. Nicotinic receptor binding of [3H]cytisine, [3H]nicotine and [3H]methylcarbamylcholine in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1994;253(3):261-267.
70. Briggs CA, McKenna DG. Activation and inhibition of the human alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by agonists. *Neuropharmacology.* 1998;37(9):1095-1102.
71. Buccafusco JJ, Shuster LC, Terry AV Jr. Disconnection between activation and desensitization of autonomic nicotinic receptors by nicotine and cotinine. *Neurosci Lett.* 2007;413(1):68-71.
72. Buccafusco JJ, Terry AV Jr. A reversible model of the cognitive impairment associated with schizophrenia in monkeys: potential therapeutic effects of two nicotinic acetylcholine receptor agonists. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(7):852-62.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И ДЕФИЦИТ МАГНИЯ

Профессор Е.С. Акарачкова¹, профессор О.А. Громова², к.м.н. О.В. Котова³

1 Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств, Москва

2 ГБОУ ВПО Ивановская ГМА

3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема головной боли напряжения (ГБН) с позиции дефицита магния, который часто встречается у пациентов с разными типами головной боли. Результаты многих исследований свидетельствуют, магний является важной частью терапии пациентов с головной болью.

Ключевые слова: головная боль напряжения, магний, тревога, депрессия

ABSTRACT

Tension headache and magnesium deficiency

E.S. Akarachkova¹, O.A. Gromova², O.V. Kotova³

1 International Society Stress under control

2 Ivanovo State Medical Academy

3 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The purpose of this article is to discuss the magnesium deficiency as a factor of the pathogenesis of tension headache. There are many studies of magnesium deficiency in patients with headache (tension headache, migraine etc.). The results of studies show that magnesium is an important part of therapy for patients with headache

Key words: Tension headache, magnesium, anxiety, depression

Головная боль напряжения (ГБН) относится к первичным головным болям и определяется как двусторонняя, сжимающая или давящая (непульсирующая) от легкой и умеренной интенсивности головная боль, которая не усугубляется рутинной физической активностью, при этом отсутствует рвота и тошнота (последняя возможна при хронической ГБН), и может присутствовать только один симптом: фотофобия или фонофобия [1].

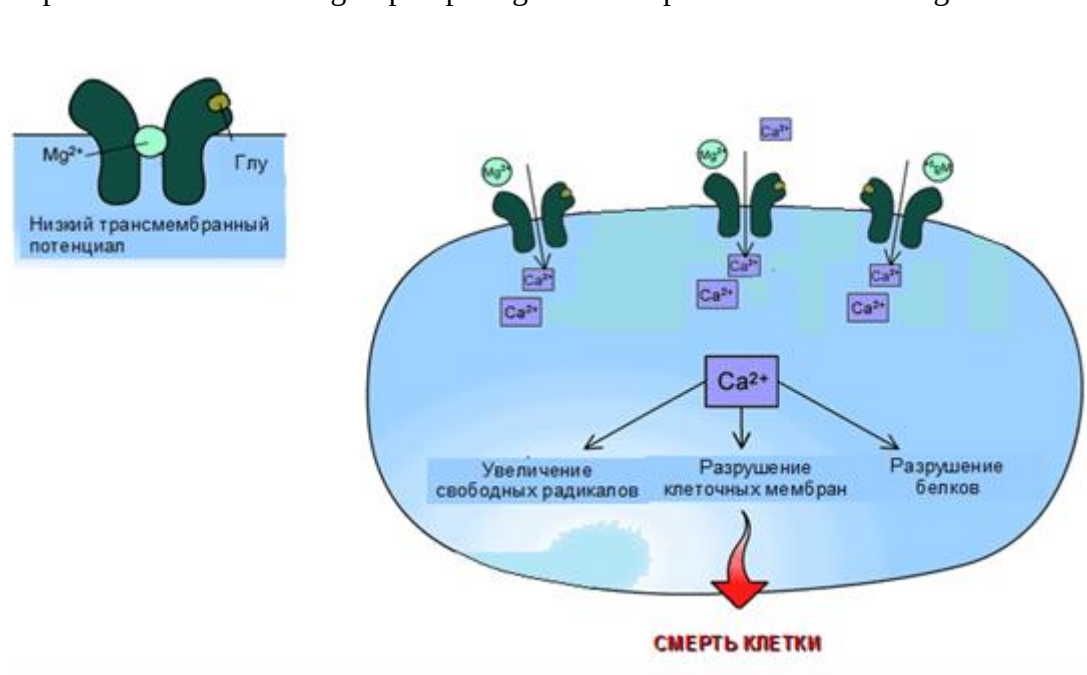
ГБН является самым распространенным типом среди всех видов головных болей. От 30% до 78%, а по некоторым данным до 87% всего населения земного шара испытывают ГБН [2]. И хотя большинство людей, страдающих ГБН, имеют не более одного эпизода головной боли в месяц, по меньшей мере от 18% до 37% испытывает несколько эпизодов головных болей в месяц, а от 2% до 3% страдают от хронической ГБН [3].

Люди с редкими эпизодами ГБН практически не обращаются за медицинской помощью, боль незначительно влияет на их жизнь. Как правило, применения обезболивающих препаратов не требуется; но при необходимости, в случае нарастания интенсивности головной боли, легко купируется приемом простых или комбинированных анальгетиков. Диагноз эпизодической ГБН, как правило, выставляется на диспансерных осмотрах при активном расспросе. Однако в случае учащения приступов головной боли и присоединения к ней других симптомов (нарушения сна, дискомфорт со стороны внутренних органов, повышенная утомляемость, раздражительность и т.д.) страдающие ГБН люди обращаются к врачу. Пациенты с хронической ГБН часто прибегают к медицинской помощи, используют анальгетические средства, имеют длительный период

нетрудоспособности, ограниченные социальные контакты, проявления тревоги, страха, депрессии, а также неболевые соматические симптомы, усиливающие психологический дистресс.

Поиск адекватных патогенетических средств лечения и профилактики ГБН привел к необходимости исследования молекулярно-клеточных механизмов формирования головной боли, на основании которых доказано, что ионы магния (Mg^{2+}) контролируют работу вольтаж-зависимого мембранного ионного канала для Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} и являются универсальными природными стабилизаторами (антагонистами) всех подтипов NMDA-рецепторов. Блокируя ионные каналы NMDA-рецептора, Mg^{2+} предотвращает избыточный вход Ca^{2+} внутрь клетки, тем самым препятствуя развитию эксайтотоксичности (рис. 1). Выявляемое при ГБН снижение содержания ионизированного Mg^{2+} в головном мозге и/или в периферических нервах приводит к росту соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} и последующей гипервозбудимости клеток и тканей [4,5]. При дефиците Mg^{2+} рецепторы к глутамату возбуждаются, ток ионов Ca^{2+} в нейроны усиливается, потенцируется развитие эксайтотоксичности (рис. 1) [5,6]. Клеточный дефицит Mg^{2+} также приводит к активации Ca^{2+} -зависимого воспалительного каскада с бесконтрольным выделением субстанции P и оксида азота (NO); вызывает спазм церебральных сосудов, повышение агрегации тромбоцитов, и тем самым усиливает вазоактивное действие серотонина и уменьшает влияние простагландин-опосредованной релаксации гладкой мускулатуры сосудов [7,8].

Рис.1. Схема взаимодействия NMDA-рецептора, Mg^{2+} , Ca^{2+} (Адаптировано <http://www.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/wordpress/2011/06/about-glutamate-toxicity/>) [9].



Все это позволяет обсуждать роль дефицита магния в развитии нарушений метаболизма клетки, что может лежать в основе патогенеза ГБН и других типов первичной головной боли (например, мигрени) с реализацией через механизмы центральной и периферической сенситизации [5].

Более 20 лет назад было установлено, что у пациентов с наиболее распространенными формами первичной головной боли - ГБН и мигренью общее содержание магния в крови, моноцитах, эритроцитах, тромбоцитах снижено на 40-50% [10,12].

Часто встречаемые «менструально-ассоциированная мигрень» и «истинная менструальная мигрень» также сопряжены с низким уровнем Mg^{2+} в сыворотке крови. Более того, установлено, что овуляторная и лютеиновая фазы менструального цикла

связанны с падениями Mg^{2+} в сыворотке крови, что определяет увеличение соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} [8]. Предположительно, уровень эстрогена модулирует уровень ионизированного Mg^{2+} как у молодых женщин [13], так и у женщин в постменопаузе [14]. Это предопределяет применение магнийсодержащих препаратов в купирующей терапии и профилактическом лечении приступов головной боли в предменструальный период, особенно у женщин, имеющих достоверное снижение Mg^{2+} в крови и увеличение соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} перед менструацией.

Кроме того, быстрое падение содержания Mg^{2+} в плазме крови и резкое увеличение соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} на этом фоне, было отмечено при одном из частых видов вторичных головных болей, возникающем после нетяжелой черепно-мозговой травмы, в том числе ассоциированной с алкогольной интоксикацией [15].

В проведенном нами исследовании были получены данные, свидетельствующие о том, что дефицит магния является облигатным состоянием у пациентов с ГБН; при этом степень дефицита Mg^{2+} коррелировала с частотой головной боли и выраженностью таких коморбидных состояний, как вегетативная дисфункция, тревога и/или депрессия. Из 248 пациентов с ГБН у всех имело место повышение соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} , что свидетельствовало о дефиците магния в тканях¹: чем выше была степень смещения соотношения ионов в сторону Ca^{2+} при снижении Mg^{2+} , тем чаще была головная боль (коэффициент корреляции $r=0,67$, $p<0,05$), выше уровни тревоги ($r=0,4$, $p<0,05$), депрессии² ($r=0,4$, $p<0,05$), проявлений вегетативного дисбаланса³ ($r=0,4$, $p<0,05$) и ниже порог боли⁴ ($r=-0,59$, $p<0,05$). Также у пациентов, у которых ГБН сочеталась с напряжением перикраниальных мышц, выраженность Ca^{2+}/Mg^{2+} дисбаланса была достоверно выше, чем у лиц с ГБН без мышечного напряжения ($30,5\pm 7,6$ усл.ед. vs $25,7\pm 5,7$ усл.ед., $p=0,000424$). Нами было продемонстрировано, что дефицит магния на фоне тканевого ионного дисбаланса Ca^{2+}/Mg^{2+} является одним из возможных предрасполагающих факторов развития ГБН и ее последующей хронизации. Было установлено, что дефицит магния в сочетании с вегетативной дисфункцией в виде симпатикотонии, определяемой по данным спектрального анализа вариабельности ритма сердца, предопределяет высокий риск хронизации ГБН (ОШ 11,2 (95%ДИ (5,8; 21,9), $p<0,001$) [19].

В последние годы установлено, что дефицит магния индуцирует развитие патологической тревоги и дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при стрессе, что клинически проявляется тревожным поведением и спектром соматовегетативных симптомов, таких как повышенная раздражительность, нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в лице, теле и конечностях [6, 20]. Учитывая, что лечение пациентов с ГБН до сих пор остается сложной задачей, понимание роли магния, как одного из важных механизмов патогенеза ГБН, позволяет рассматривать магнийсодержащие препараты в качестве обязательных лекарственных средств в комплексной терапии ГБН [4].

Введение магнийсодержащих препаратов стабилизирует работу NMDA-рецепторов, а также способствует повышению энергетического обмена, улучшает утилизацию лактата и защищает мышцы от повреждающего влияния спазма [21,23]. Это определяет клинический эффект применения магния, который проявляется в снижении частоты боли [4, 24-26].

Исходя из того, что ионы Mg^{2+} являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} , в последние годы обсуждается включение магнийсодержащих препаратов в базовую терапию соматовегетативных, тревожных и тревожно-депрессивных расстройств, высоко ассоциированных с ГБН [4,5, 19,20, 27,28]. Магний наряду с кальцием, калием и натрием относится к эссенциальным микроэлементам, определяющим жизнедеятельность организма в целом. Процессы

синтеза энергии в митохондриях, формирования и выделения всех известных нейротрансмиттеров и нейропептидов - медиаторов воспаления (субстанция Р и оксид азота (NO)) контролируются соотношением $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ [4,5]. Клеточный дефицит Mg^{2+} приводит к активации неспецифического кальций-зависимого воспалительного каскада независимо от специфичности патологического процесса. Это универсальный запускающий патогенетический механизм при болевых синдромах, сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, остеопорозе и др. [29], что позволяет включать магнийсодержащие препараты в базовую терапию любого патологического процесса для модификации клеточного метаболизма.

В настоящее время доказано, что наибольшая биодоступность характерна для биоорганических соединений магния (цитрат, пидолат, лактат, оротат), среди которых лидируют цитрат и пидолат магния, обладающие самой высокой биодоступностью⁵.

В клинической практике широко применяется цитрат магния, который в отличие от неорганических солей не вызывает поражения слизистой оболочки ЖКТ и характеризуется гораздо лучшей переносимостью [30]. Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению Mg^{2+} при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния. В исследовании 46 здоровых добровольцев была проведена оценка биодоступности аминокислотного хелата магния, цитрата магния и оксида магния. Добровольцы принимали по 300 мг элементного магния в сутки однократно и/или в течение 60 дней. Оценивалось количество магния в суточной моче в динамике применения препаратов. Органические формы магния (цитрат и аминокислотный хелат) показали большую степень всасывания, чем оксид магния ($p=0,03$). При этом, цитрат магния приводил к наибольшей средней концентрации сывороточного магния по сравнению с другими препаратами как после однократного приема ($p=0,03$), так и многократного приема ($p=0,006$). Многократный прием цитрата магния также приводил к наибольшему увеличению концентрации магния в слюне по сравнению с другими исследованными формами магния ($p=0,03$) [31].

Высокая биоусвояемость – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов. Эти эффекты включают участие цитрата как центрального субстрата цикла Кребса («цитратного цикла»), взаимодействия с белками-транспортёрами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния [32]. Хорошая биодоступность цитрата магния способствует нормализации баланса водной и минеральной фракции мочи, а также уменьшению кристаллообразования в моче. А высокая растворимость и слабощелочная реакция приводят к ощелачиванию крови и, как следствие, мочи, суставной и других жидкостей организма [30].

Рекомендуемая доза цитрата магния для профилактического лечения ГБН составляет 300 мг в сутки [19].

Высокая эффективность профилактического лечения цитратом магния также была продемонстрирована в двойном слепом, рандомизированном, плацебо контролируемом исследовании у пациентов с мигренью без ауры. Эффект перорального приема 600 мг в сутки цитрата магния оценивали клинически, а также с помощью зрительных вызванных потенциалов и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии исходно и после 3-х месячного курса лечения. Результаты показали достоверное снижение частоты и тяжести приступов мигрени, а также амплитуды P1 зрительных вызванных потенциалов после лечения по отношению к исходным значениям. Значительно увеличился кортикальный кровоток в лобных, височных областях и в зоне островка. Полученные результаты демонстрируют положительное профилактическое влияние цитрата магния

(600 мг в сутки, разделенные на 2-3 приема, в течение 3 мес) как на сосудистые, так и на нейрогенные механизмы при мигрени [33].

Кроме того, длительный прием магнийсодержащих препаратов признан одним из альтернативных способов превентивного лечения мигренозных головных болей у детей [34]. Результаты 3-х месячного курса монотерапии пидолатом магния (2,25 г дважды в день) у детей и подростков с эпизодическими ГБН показали значительное влияние на клинические проявления: частота приступов головной боли снизилась на 69,9%, в то время как потребление анальгетиков сократилось на 65,4%. Общий уровень работоспособности улучшился на 75,7% [35].

Анализ проведенной нами 8-ми недельной монотерапии пидолатом магния (300 мг, разделенные на 3 приема) у 105 взрослых пациентов с эпизодической ГБН показал положительный эффект лечения: у 85% обследованных отмечалась ремиссия (эпизодов головной боли не было), у 15% - частота приступов головной боли резко снизилась и составила 1-2 в месяц vs исходных 2-8 приступов в месяц ($p<0,05$), интенсивность головной боли стала более чем на 50% ниже исходной ($p<0,05$) [19].

Важное значение у пациентов с головной болью приобретает профилактика дефицита магния, в том числе основанная на изменении образа питания. Частая причина дефицита магния - модификация пищевого статуса с использованием большого количества поваренной соли, в том числе и «скрытой» (колбаса, сосиски и другие полуфабрикаты), рафинированных продуктов, в которых резко снижено содержание магния и имеет место избыток кальция, фосфора, белка или жира (они существенно снижают поступление микроэлемента в организм из-за образования невсасывающихся комплексов магния), а также алкоголь, психостимуляторы и другие психоактивные вещества [6, 36]. Пациенту необходимо обеспечить поступление должного количества магния с пищей и водой. Средняя суточная потребность взрослого россиянина составляет 300-400 мг магния [6].

Таким образом, результаты проведенных за последние два десятилетия исследований позволили уточнить роль магния в патогенезе болевых синдромов. Низкий уровень Mg^{2+} может рассматриваться как универсальное звено в патогенетическом механизме головной боли, в том числе самого распространенного типа среди всех видов головных болей – ГБН. Это позволяет включать магнийсодержащие препараты в базовую терапию ГБН с целью модификации клеточного метаболизма как у взрослых пациентов, так и в детском возрасте; и рассматривать коррекцию дефицита магния в качестве одного из условий успешного лечения ГБН и предотвращения прогрессирования с развитием хронической формы заболевания.

СНОСКИ:

¹Оценка тканевого кальций-магниевого баланса по содержанию макроэлементов (кальция и магния) в волосах методом атомно-абсорбционной спектроскопии с атомизацией в пламени на приборе Квант-АФА. Нормативный диапазон содержания кальция составил 350-2000 мкг/кг, магния — 50-200 мкг/кг [16],

²Оценка тревоги по тесту Спилбергера, депрессии - по шкале Бека [17]

³Индекс симпато-парасимпатических отношений LF/HF по данным спектрального анализа вариабельности ритма сердца [18]

⁴Порог боли определялся при исследовании ноцицептивного флексорного рефлекса

⁵Биоорганические соли магния обладают наибольшей биодоступностью, в то время как биодоступность неорганических солей магния не превышает 5% (гидроксид магния). Биодоступность цитрата магния - 33%, пидолата магния – 43% [30].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Olesen, J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, , 2013. 33(9), pp.629–808

2. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R: Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. //Am J Epidemiol 2005, 161:1066–1073
3. Jensen R, Symon D: Epidemiology of tension-type headaches. In The Headaches, edn 3. Edited by Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:621–624
4. Altura BM, Altura BT. Tension headaches and muscle tension: is there a role for magnesium?// Med Hypotheses. 2001 Dec;57(6):705-13
5. Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization.//Curr Pain Headache Rep. 2009 Dec;13(6):484-94
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний, М., 2006, 223с
7. Dhillon KS, Singh J, Lyall JS. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine.// Med Hypotheses 2011 Jul;77(1):147-51
8. Mauskop A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine.//Headache. 2002 Apr;42(4):242-8
9. <http://www.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/wordpress/2011/06/about-glutamate-toxicity/>
10. Gallai V, Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients.//Headache. 1992 Mar;32(3):132-5
11. Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. Electromyographical ischemic test and intracellular and extracellular magnesium concentration in migraine and tension-type headache patient.//Headache. 1996 Jun;36(6):357-61
12. Mishima K, Takeshima T, Shimomura T, Okada H, Kitano A, Takahashi K, Nakashima K. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension-type headache. Headache. 1997 Oct;37(9):561-4
13. Li W, Zheng T, Altura BM, Altura BT. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence.//Brain Res Bull. 2001 Jan 1;54(1):83-9
14. Muneyyirci-Delale O, Nacharaju VL, Dalloul M, Altura BM, Altura BT. Serum ionized magnesium and calcium in women after menopause: inverse relation of estrogen with ionized magnesium.//Fertil Steril. 1999 May;71(5):869-72
15. Altura BM, Memon ZS, Altura BT, Cracco RQ. Alcohol-associated acute head trauma in human subjects is associated with early deficits in serum ionized Mg and Ca.//Alcohol. 1995 Sep-Oct;12(5):433-7
16. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Обучающие программы ЮНЕСКО.-М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. - 304 с.: ил.
17. Белова А.Н., Щепетова О.Н(ред.) Шкалы, тесты, опросник в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002. с.200
18. Михайлов В.М. «Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода». Изд. второе, переаб. и доп.: Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002.-290 с.
19. Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения//Автореферат на соискание ученой степени д.м.н.-Москва. 2012; с. 48
20. Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment.//Neuropharmacology. 2012 Jan;62(1):304-12
21. Diehl K, Thiel A, Zipfel S, Mayer J, Schnell A, Schneider S. Elite adolescent athletes' use of dietary supplements: characteristics, opinions, and sources of supply and information.//Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2012 Jun;22(3):165-74
22. Santos DA, Matias CN, Monteiro CP, Silva AM, Rocha PM, Minderico CS, Bettencourt Sardinha L, Laires MJ. Magnesium intake is associated with strength performance in elite basketball, handball and volleyball players.//Magnes Res. 2011 Dec;24(4):215-9

23. Tong TK, Lin H, Lippi G, Nie J, Tian Y. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training.//Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:741239
24. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, Gladstone J, Becker WJ; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group.nCanadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis.//Can J Neurol Sci. 2012 Mar;39 (2 Suppl 2):S1-59
25. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. Cephalalgia. 2002;22:491–512.
26. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C, American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med. 2002;137:840–9
27. Eby GA 3rd, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis.//Med Hypotheses. 2010 Apr;74(4):649-60
28. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review.//Nutr J. 2010 Oct 7;9:42
29. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated?//Nutr Rev. 2012 Mar;70(3):153-64
30. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: the basics, 2009, Nova Science, 221P
31. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study // Magnes Res. 2003; 16 (3): 183–191
32. Громова О.А. и др. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // Трудный пациент 2010. №8 (том8), с. 35-38
33. Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura //Magnes Res. 2008 Jun;21(2):101-8
34. Evers S. Alternatives to beta blockers in preventive migraine treatment. Nervenarzt. 2008; 79 (10): 1135-1136, 1138-1340, 1142-1143
35. Grazzi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up.// Neurol Sci. 2007 Jun;28(3):148-50
36. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium.// J Neural Transm. 2012 May;119(5):575-9

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

К.м.н. О.В. Котова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Человек отличается от многих биологических видов тем, что почти две трети дня находится в вертикальном положении. Это определяет возможность развития у него ортостатической гипотензии (ОГ). ОГ - серьезная проблема из-за ее негативного влияния на хронические соматические заболевания. Так наличие ОГ может осложнить лечение гипертонии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, привести к инвалидности. У пациентов с ОГ существенно снижается качество жизни.

У пациентов с ОГ имеется высокий риск развития когнитивной дисфункции, в основе которой может лежать нарушения мозговой ауторегуляции. В статье описаны многообразные клинические проявления ОГ и методы диагностики, включающие анкетные и инструментальные. Даны общие представления о тактике лечения ОГ.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия, клиника, патогенез, классификация, методы диагностики, лечение.

ABSTRACT

Orthostatic hypotension

O.V. Kotova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Humans are almost two-thirds of the day in an upright position, what differs them from other biological species. This determines the possibility of orthostatic hypotension (OH) development. OH is a serious problem because its negatively impact on chronic somatic diseases. OH can complicate the treatment of hypertension, heart failure, ischemic heart diseases and lead to disability. Patients with OH have a low quality of life and a higher risk of cognitive dysfunction developing, which can be based on brain autoregulation disorders. This review describes different clinical manifestations of OH and diagnostic methods, as well as OH treatment options.

Key words: orthostatic hypotension, clinical features, pathogenesis, classification, diagnostic methods, treatment.

В отличие от многих других биологических видов, человек находится почти две трети дня в вертикальном положении, что и определяет возможность развития у него ортостатической гипотензии (ОГ). ОГ определяется как любое снижение артериального давления, возникающее у больного при переходе из положения "лежа" в положение "стоя", сопровождающееся появлением клинической симптоматики, в частности, связанной со снижением кровообращения головного мозга.

Общепринятым определением ОГ является следующее: снижение периферического систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 20 или 10 мм рт.ст., соответственно, после принятия вертикального положения из положения лежа.

Некоторые авторы считают, что ОГ является одним из расстройств, входящих в понятие ортостатическая интолерантность (ОИ) - синдром, характеризующийся головокружением, усталостью, затуманенным зрением и/или потерей сознания после вставания из положения сидя или лежа на спине. При этом в синдром ОИ включают:

ортостатическую гипотензию, синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ), нейрокардиогенные обмороки [1].

Другие авторы, напротив, считают, что ОИ имеет более мягкие критерии, по отношению к ОГ, и определяется как падение САД <20 мм рт.ст. или ДАД <10 мм рт.ст. с различными ортостатическими симптомами, такими как головокружение и усталость [2].

Выделяют также начальную ОГ: выявляется, когда падение артериального давления составляет больше 40 мм рт.ст, менее чем за 30 секунд при принятии вертикального положения; и прогрессирующую ОГ - когда падение уровня артериального давления постепенное в интервале от 3 до 30 мин после принятия вертикального положения без брадикардии [3].

Частота ОГ в общей популяции составляет от 0.5 до 1,5 %, при этом частота выявления ОГ значительно возрастает среди пациентов стационаров (7-33%). ОГ чаще встречается среди лиц пожилого и старческого возраста составляет от 14 до 50%. По другим данным ОГ есть у 5% пациентов менее 50 лет, и до 30% среди пациентов старше 70 лет [4]. В других работах распространенность ОГ среди пожилых пациентов медицинских учреждений оценивается в 54% -68%, в общей популяции - 6% [5].

ОГ серьезная проблема в первую очередь из-за влияния ее на хронические соматические заболевания. Так наличие ОГ может осложнить лечение гипертонии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, привести к инвалидности. У пациентов могут быть падения вследствие обмороков (ОГ – 3-я по частоте причина обмороков после вазовагальных и кардиальных синкоп), травматические повреждения. У пациентов с ОГ существенно снижается качество жизни. Наличие ОГ является независимым фактором риска заболеваемости инфарктом миокарда (и смертность от него), инсультом, сердечной недостаточностью, аритмиями [4].

У пациентов с ОГ имеется повышенный уровень смертности, увеличение которого происходит независимо от основных факторов риска сосудистых и сердечных заболеваний [6].

Наличие ОГ у молодых, практически здоровых лиц может указывать на субклинические нарушения функции сердца и/или сосудистой жесткости, связанных с атеросклерозом. А наличие ОГ как у пожилых, так и у молодых связано с увеличением риска смерти [7].

Ряд работ указывает на высокий риск развития у пациентов с ОГ когнитивных дисфункций, в основе которых могут лежать нарушения мозговой ауторегуляции [8]. Так, в одном из исследований было включено 2321 пожилых людей без сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, которым проводилось базовое измерение АД для определения наличия ОГ, по результатам чего пациенты были разделены на гипотоников, нормотоников и гипертоников. Для оценки когнитивных нарушений был использован тест MMSE. Когнитивная снижение оценивали за период от 1 до 2 лет наблюдения среди 1347 участников без базовых когнитивных нарушений. Средний возраст испытуемых был 65,5 лет. У 381 (16,6%) была выявлена ОГ, среди которых ОГ увеличивала шансы на развитие когнитивных нарушений (ОШ = 4,1, 95% ДИ = 1.11-15.1), в то время как у лиц с гипертонией имело место снижение шансов развития когнитивных нарушений (OR = 0,48, 95% ДИ 0.26-0.90). В результате исследования авторы сделали предположение, что наличие ОГ при ортостазе может быть ранним маркером начальной деменции [9].

Об увеличении распространенности ОГ сообщалось в клиническом исследовании среди пациентов, страдающих деменцией и пожилых людей, обращающихся в клиники памяти [10]. Была показана связь между нарушением когнитивных функций и ОГ, при этом подчеркивается необходимость продольных исследований для изучения природы этой ассоциации [11]. Клиническая и субклиническая ОГ также связана со снижением активности, мотиваций и повышением риска развития деменции, сахарного диабета и болезни Паркинсона. Кроме того, недостаточное регулирование кровяного давления в

ответ на ортостаз связано с увеличением риска развития депрессии и тревоги, а также осложнениями отношений между поколениями [12].

Для отражения разнообразия причин ОГ предложен ряд классификаций этого синдрома. Ниже представлена этиопатогенетическая классификация Ш.Э. Атаханова и Д. Роберсона [13], которая ориентирована в большей степени на неврологов и не отражает всех известных вариантов и механизмов ОГ, что признается и самими авторами:

- 1 ОГ, обусловленная первичным поражением центральной нервной системы и/или автономной нервной системы.
 - 1.1 Идиопатическая функциональная симпатико-тоническая ОГ;
 - 1.2 Специфические синдромы поражения автономной и/или центральной нервной системы:
 - синдром Бредбери-Эгглестона или частичная автономная дисфункция;
 - синдром Шая-Дрейджера (множественная системная атрофия);
 - синдром барорефлекторной недостаточности при травмах, ранах;
 - дефицит допамин- β -гидроксилазы;
 - синдром Райли-Дея (семейная дисавтономия);
 - вазовагальное синкопе;
 - парасимпатическая рефлекторная активация;
 - дефицит моноаминоксидазы;
 - семейная полинейропатия с амилоидозом португальского типа;
- 2 ОГ с вовлечением периферической автономной нервной системы (периферическая моторная и сенсорная нейропатии):
 - сахарный диабет;
 - дефицит витамина B₁₂;
 - синдром Галлейна-Барра (ОГ после вирусных инфекций);
 - амилоидоз;
 - порфирия;
 - системные коллагенозы;
 - сирингомиелия;
 - спинная сухотка (третичный сифилис);
 - паракарциноматоз;
- 3 ОГ при относительно интактной автономной нервной системе:
 - 3.1 ОГ при уменьшении объема циркулирующей крови:
 - потеря объема крови;
 - сосудистая недостаточность (варикозное расширение вен, артерио-венозные шунты);
 - феохромоцитомы;
 - бери-бери;
 - гипертиреоз;
 - поступление в кровь эндогенных вазодилататоров (мастоцитоз, гипербрадикинизм);
- 4 ОГ на фоне соматических заболеваний:
 - ишемическая болезнь сердца: нарушения ритма;
 - миксома предсердий;
 - гипокалиемия;
 - пролапс митрального клапана;
- 5 ОГ, индуцированная внешними факторами
 - 5.1 Ортостатическая гипотензия, вызванная лекарственными препаратами - ятрогенная ОГ (симпатолитические препараты, вазодилататоры, трициклические антидепрессанты, диуретики, фенотиазины, малые транквилизаторы, инсулин, наркотические средства, винкристин, пергексиллин, длительное использование симпатомиметиков);

5.2 ОГ, индуцированная другими внешними факторами

- продолжительное вынужденное нахождение в горизонтальном положении;
- гемодиализ;
- интоксикации тяжелыми металлами.

Особенное внимание следует обратить на лекарственные препараты, прием которых может привести к ОГ:

- Гипотензивные средства (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, вазодилататоры, нитраты, блокаторы адренорецепторов, агонисты дофаминовых рецепторов, симпатолитики);
- Мочегонные;
- Трициклические антидепрессанты;
- Опиаты;
- Ингибиторы моноаминоксидазы;
- Химиотерапевтические препараты.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ортостатическая гипотензия имеет код I95.1 в разделе болезней системы кровообращения. Кроме того отдельные коды имеют специфические формы ОГ: G90.1 - семейная дизавтономия (синдром Райли-Дея и G90.3 - полисистемная дегенерация, неврогенная ортостатическая гипотензия (синдром Шая-Дреджера).

Физиологические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к вертикальному положению тела филогенетически молоды. При переходе из горизонтального в вертикальное положение начинает работать ряд приспособительно-компенсаторных механизмов, сущность которых заключается в поддержании величины сердечного выброса и артериального давления и, следовательно, адекватного кровоснабжения органов, расположенных выше уровня сердца [14]. Ортостатическая нормотензия обеспечивается адекватным объемом циркулирующей крови, гормональными факторами, работой автономной нервной системы, сердечным и емкостным сопротивлением [15]. Физиологические механизмы, участвующие в поддержании ортостатической нормотензии следующие [15]:

1. Барорефлекс с каротидного синуса и дуги аорты
2. Веноартериальный рефлекс
3. Миогенные ответы
4. Вестибулоспинальный рефлекс
5. Система вазопрессин-эндотелин-закись окись
6. Системные констрикторные эффекты ренин-ангиотензиновой системы
7. Натрий/объемные эффекты альдостерона

Интересно, что механизмы контроля артериального давления могут быть затронуты не только в связи с изменением возраста, но и в связи с принадлежностью к определенной расе и в зависимости от физического состояния человека. Например, было установлено, что у молодых белокожих женщин с нормальным артериальным давлением в ответ на ортостаз в большей степени срабатывает симпатическая активация, тогда как у темнокожих женщин имеется тенденция к большей представленности почечно-надпочечниковых механизмов регуляции артериального давления в ортопробах [16]. А физически натренированные мужчины лучше переносят ортостатические нагрузки за счет тахикардии, которая развивается в ответ на ортостаз и, дополнительно, усиления чувствительности кардио-вагального барорефлекса [17].

Если компенсаторных возможностей оказывается недостаточно, то переход в вертикальное положение или длительное в нем нахождение приводит к симптомам ОГ. Клинические проявления ОГ следующие:

- обморок
- головокружение

- пресинкопальные состояния
- слабость
- утомляемость
- вялость
- сердцебиение
- потливость
- нарушения зрения (включая размытость, повышенная яркость, туннельное зрение)
- слуховые нарушения (в том числе нарушения слуха, треск, и звон в ушах)
- боль в шее (затылочная/парацервикальная область и область плечевых суставов)
- боль в пояснице или боль в груди.

Наиболее характерными для ОГ являются симптомы, связанные с гипоперфузией головного мозга: несистемное головокружение, шаткость в положении стоя и при ходьбе; ощущение слабости в ногах или общей слабости; ощущение общего дискомфорта, “дурнота”; головная боль; полубморочное состояние или потеря сознания (как крайнее проявление ОГ). Клинические проявления ОГ, в свою очередь, определяются либо нарушением перфузии жизненно важных органов (головной мозг, сердце), либо избыточной активацией симпатно-адреналовой системы.

Неадекватная активация симпатико-адреналовой системы в положении стоя является одним из наиболее специфичных симптомов ОГ и клинически можно наблюдать при этом: тахикардию, сопровождающуюся ощущением сердцебиения или без него; озноб, дрожь, тремор; холодный пот; побледнение и похолодание кожных покровов [1].

К основным патогенетическим механизмам, приводящим к ортостатической гипотензии относят следующие:

- Нарушение функции барорецепторов. Барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса по функции являются тензодатчиками, то есть они реагируют на растяжение стенки соответствующего сосуда. При повышении жесткости стенки сосудов при атеросклеротическом поражении, ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии, при увеличении соединительнотканых компонентов в сосудистой стенке, связанных со старением способность к растяжению или сокращению из-за изменений АД уменьшается, в результате чего падает чувствительность рецептора к перепадам давления. Сходные изменения могут происходить и с барорецепторами легочных вен и предсердий в результате фиброза структур, в которых они расположены. Несрабатывание барорецепторов может приводить к отсутствию, ослаблению или запаздыванию всего комплекса приспособительных реакций [18];

- Нарушения работы сосудодвигательного центра (данный механизм патогенеза признается российскими учеными, но не зарубежными). Причиной повреждения сосудо-двигательного центра могут быть ишемическое поражение головного мозга, перенесенные черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, дегенеративные процессы. Повреждение центрального звена барорефлекса имеет ведущее значение при формировании ОГ в случаях синдромов Бредбери - Эглстона, Шай-Дреджера, при длительном приеме резерпинсодержащих препаратов или клонидина, при приеме антидепрессантов. Возможно развитие ОГ и при функциональных расстройствах работы сосудо-двигательного центра (например, потеря переносимости вертикального положения после продолжительного постельного режима или пребывания в условиях невесомости). Нарушение работы высших вегетативных центров разрушает большинство адаптационных и компенсаторных механизмов, поэтому поражения сосудо-двигательного центра ответственны за наиболее тяжелые формы ОГ. Как правило, у таких пациентов адаптационный ответ сердечно-сосудистой системы на вставание замедлен, ослаблен и быстро истощается [14];

- Нарушение работы эфферентного звена барорефлекса. Эфферентное звено барорефлекса представлено преимущественно периферическим отделом симпатической нервной системы. Его работа может быть нарушена при развитии автономной

полинейропатии (при сахарном диабете, некоторых форм амилоидоза, некоторых системных васкулитах, аутоимунных процессах). При этом, как правило, можно обнаружить и другие признаки повреждения периферической вегетативной нервной системы: монотонный пульс, нарушения потоотделения, дизурические явления, гипомоторная дискинезия кишечника;

- Патологическая дилатация емкостных сосудов, при которой часто наблюдаются структурные изменения вен, венозная гипертензия в сосудах нижней части тела, обусловленная нарушением оттока крови (тромбоз нижней полой вены, беременность, сдавление нижней полой вены массивной опухолью или напряженным асцитом), воздействие эндо- и экзогенных вазодилататоров (нитратов и молсидомина, α -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ). Роль вазодилататоров выполняют микробные экзо- и эндотоксины, любой воспалительный процесс сопровождается выработкой значительных количеств брадикинина, вещества с выраженным вазодилатирующим действием. Также источником вазоактивных веществ являются эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта, составляющие APUD-систему. Эти клетки могут в значительном количестве продуцировать гистамин, серотонин, вазоинтестинальный пептид и ряд других веществ, способных прямо или опосредованно вызывать расширение сосудов;

- Гиповолемиа. Её причинами могут быть оккультные кровотечения, обезвоживание, длительный прием диуретиков, гипоальбуминемия [19].

Методы диагностики ОГ. Осведомленность о симптомах ОГ среди врачей и пациентов остается невысокой. Так, согласно проведенному онлайн-опросу среди 178 пациентов с расстройствами, которые могут давать симптомы ОГ (Болезнь Паркинсона, МСА, чистая автономная недостаточность, дефицит допамин бета-гидроксилазы и автономная недиабетическая невропатия) и ухаживающими за ними (n = 180): 24% пациентов и 22% лиц, обеспечивающих уход за ними никогда не слышал об ОГ, хотя большинство пациентов сообщили минимум об одном симптоме ОГ [20].

Первоначально диагноз ОГ можно подтвердить при помощи измерения АД и пульса после того, как пациент пролежит на спине не менее 5 минут, а затем через 1 и 3 минуты после принятия вертикального положения (активная ортостатическая проба).

Для диагностики ОГ применяют ряд анкетных методов, среди них Ортостатическая оценочная шкала (Orthostatic Grading Scale (OGS)) [21] и Опросник по ортостатической гипотензии (Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ)) [22].

К методам диагностики ОГ также относятся вегетативные функциональные тесты (Autonomic function tests), выполняемые в следующей последовательности:

- 1) тест количественного судомоторного аксон-рефлекса (QSART);
- 2) реакция ЧСС на глубокое дыхание;
- 3) тест Вальсальвы;
- 4) тилт-тест.

В клинической практике широко применяют активную ортостатическую пробу (в своем классическом варианте представляет повторные измерения АД и ЧСС в горизонтальном положении и после перехода в вертикальное). Критериями положительной пробы принято считать снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. или более или повышение ЧСС на 20 ударов в мин или более. Основным ограничением классической ортостатической пробы является ее сравнительно низкая точность и плохая воспроизводимость. Активная ортостатическая проба имеет модификации, так ее дополняют импеданскардиографическим мониторингом показателей центральной гемодинамики, благодаря которому возможно с высокой точностью оценить изменения ударного и минутного объема, периферического сопротивления, давления наполнения левого желудочка, объема крови в магистральных сосудах грудной клетки (в первую очередь - полые вены) во время ортостатической пробы. Эти показатели позволяют

зафиксировать признаки патологического уменьшения притока крови к сердцу даже при отсутствии или нечеткой реакции АД и ЧСС.

Применяют также более трудоемкую пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) - при которой испытуемый переводится из горизонтального в наклонное положение с помощью специального устройства без участия самого испытуемого. Для проведения пассивных ортопроб (ПОП) используют поворотные столы (tilt table), оснащенные подножками для упора ног. Пробу проводят врач и медицинская сестра, имеющие навыки оказания реанимационного пособия. Для повышения безопасности и информативности пробы желателен непрерывный контроль показателей центральной гемодинамики. При проведении пробы необходимо непрерывное мониторирование ЭКГ. Применяются различные методики отягощения пассивной ортостатической пробы:

- создание отрицательного давления на ноги и нижнюю часть туловища;
- предварение пробы помещением испытуемого в ванну на длительный срок (водная или сухая иммерсия);
- стол может быть оснащен вместо упора для ног седлом, на котором пациент “вывешивается”, что практически исключает участие мышц и венозного насоса в адаптации к изменению угла наклона туловища.

Критериями положительной пассивной ортостатической пробы являются:

- Ортостатическая гипотензия: снижение систолического АД на 20 или более мм рт. ст. и диастолического на 10 или более мм рт.ст. при наличии симптомов ишемии головного мозга или тахикардии;
- “Нейрогенный” (кардиодепрессорный) обморок: клиническая картина обморока, сопровождающегося снижением АД и переходом синусовой тахикардии в брадикардию или брадиаритмию.

При вегетативных расстройствах также рекомендуют следующие исследования, для выявления причины ОГ [23]:

- 1) Исследования крови (общий анализ крови, почечные показатели, уровень кальция, глюкозы и гликированный гемоглобин, печеночные пробы, концентрация витамина В12 и фолиевой кислоты, анализ белковых фракций сыворотки, а также серологические тесты для выявления системного васкулита и аутоиммунных заболеваний, онкомаркеры);
- 2) Электродиагностические исследования (ЭНМГ, Симпатический кожный ответ);
- 3) Визуализация (МРТ головного мозга, ПЭТ для выявления злокачественной опухоли, если причина не очевидна);
- 4) Гистологические исследования (внутрикожная плотность нервных волокон, аспирация жировой ткани с красным окрашиванием Конго).

Лечение ОГ процесс непростой, включающий фармакологические и нефармакологические методы, далеко не всегда эффективные, даже при их сочетании [15]. К нефармакологическим методам относят:

- Адекватное потребление жидкости и потребление соли;
- Водные болюсы (до 500 мл с раннего утра);
- Небольшие частые приемы пищи;
- Ограничение приема алкоголя;
- Сон с приподнятым изголовьем кровати на 30°;
- Физические упражнения, чтобы увеличить венозный возврат – ходьба на носках, переkreщивание ног при длительном стоянии, приседания-присаживания;
- Пользование эластичными чулками и бандажем для живота.

К фармакологическим методам относят:

- I. Средства, стимулирующие адренорецепторы (мидодрин, доксидапа, симпатомиметики, ингибиторы ацетилхолинэстеразы);

II. Агенты, которые действуют путем увеличения объема крови (флудрокортизон, эритропоэтин, вазопрессин).

По некоторым данным β -блокаторы теоретически имеют потенциальные прессорные эффекты у пожилых с умеренной гипертензией [24].

Среди лекарственных препаратов хотелось бы отметить дроксидопу (в России препарат не зарегистрирован), которая является вторым из двух препаратов, одобренных FDA для лечения ОГ. Дроксидопа – это синтетический предшественник аминокислоты, которая преобразуется в норадреналин, которая действует через несколько механизмов, повышая уровень норадреналина в постганглионарных симпатических нейронах, что приводит к увеличению стимуляции адренергических рецепторов. В отличие от мидодрина, дроксидопа может проникать через гематоэнцефалический барьер и улучшать продукцию норадреналина в центральной нервной системе. Это может привести к увеличению активации симпатических преганглионарных нейронов в спинном мозге. Также, норадреналин, который синтезируется из дроксидопы, может выступать в качестве циркулирующего гормона и оказывать прессорное влияние [15].

В заключение хотелось бы отметить, что синдром ОГ – распространенное состояние, особенно среди пожилых людей, но, к огромному сожалению, врачи мало уделяют внимания данной проблеме, которая, в свою очередь, может стать серьезным препятствием для качественной жизни пациентов.

Литература

1. Low PA, Tomalia VA, Park KJ (2013) Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol* 9: 1–8.
2. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1992;19:508–519.
3. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation*. 2009 Jan 6;119(1):139–46.
4. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):848–60.
5. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007;120(11):975–980.
6. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, et al. Orthostatic changes in blood pressure and mortality in the elderly: the Pro.V.A Study. *Am J Hypertens*. 2015 Oct;28(10):1248–56.
7. Jones CD, Loehr L, Franceschini N, Rosamond WD, Chang PP, Shahar E, Couper DJ, Rose KM. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2012 May;59(5):913–8.
8. Medow, M. S., Del Pozzi, A. T., Messer, Z. R., Terilli, C., and Stewart, J. M. (2014). Altered oscillatory cerebral blood flow velocity and autoregulation in postural tachycardia syndrome. *Front Physiol*. 2014 Jun 23;5:234.
9. Yap PL, Niti M, Yap KB, Ng TP. Orthostatic hypotension, hypotension and cognitive status: early comorbid markers of primary dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(3):239–46.
10. Allan LM, Ballard CG, Allen J, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):671–677.
11. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci*. 2010;299(1–2):45–48.
12. Perlmuter LC, Sarda G, Casavant V, et al. A review of orthostatic blood pressure regulation and its association with mood and cognition. *Clin Auton Res*. 2012;22(2):99–107.
13. Атаханов Ш. Э., Робертсон Д. Ортостатическая гипотония и вегетативная недостаточность (механизмы и классификация). *Кардиология* 1995; 3:41–50.

14. Каляев А.В., Жилиев Е.В. Ортостатическая гипотензия (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. Москва. 2000 г
15. Vijayan J, Sharma VK. Neurogenic orthostatic hypotension - management update and role of droxidopa. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jun 8;8:915-23.
16. Jarvis, S.S., Shibata, S., Okada, Y., Levine, B.D., and Fu, Q. (2014). Neural-humoral responses during head-up tilt in healthy young white and black women. *Front. Physiol.* 5:86.
17. Sugawara, J., Komine, H., Miyazawa, T., Imai, T., and Ogoh, S. (2014). Influence of regular exercise training on post-exercise hemodynamic regulation to orthostatic challenge. *Front. Physiol.* 5:229.
18. Kamiya, A., Kawada, T., and Sugimachi, M. (2014). Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front. Physiol.* 5:256.
19. Mathias CJ. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors. *Neurology*. 1995;45:S6–S11.
20. Chelsea Therapeutics. Neurogenic orthostatic hypotension (also known as neurogenic OH or NOH) [http://www.msa-ams.be/MSA-AMS/NEWS-NIEUWSFLASH/Artikelen/2012/2/9_Neurogenic_orthostatic_hypotension_\(also_known_as_Neurogenic_OH_or_NOH\).html](http://www.msa-ams.be/MSA-AMS/NEWS-NIEUWSFLASH/Artikelen/2012/2/9_Neurogenic_orthostatic_hypotension_(also_known_as_Neurogenic_OH_or_NOH).html). Accessed July 2, 2015.
21. Schrezenmaier C, Gehrking JA, Hines SM, Low PA, BenrudLarson LM, Sandroni P. Evaluation of orthostatic hypotension: relationship of a new self-report instrument to laboratory-based measures. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(3):330-334.
22. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): validation of a novel symptom assessment scale. *Clin Auton Res*. 2012;22(2):79-90.
23. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Руководство для врачей. Москва. 2010. 637 с.
24. Cleophas TJ, Grabowsky I, Niemeyer MG, Makel WM, van der Wall EE, for the Nebivolol Follow-Up Study Group. Paradoxical pressor effects of β -blockers in standing elderly patients with mild hypertension: a beneficial side effect. *Circulation*. 2002;105:1669–1671.

СВЯЗЬ МЕЖДУ РОТАЦИОННЫМИ НОЧНЫМИ СМЕНАМИ И РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН

Перевод Е.В. Царевой

Сомнологическая служба «Унисон»

Информация об оригинальной статье: Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. Céline Vetter; Elizabeth E. Devore; Lani R. Wegrzyn; et al. *JAMA*. 2016;315(16):1726-1734. doi:10.1001/jama.2016.4454.

РЕЗЮМЕ

Перспективные исследования связи сменного графика работы с ишемической болезнью сердца (ИБС) противоречивы и ограничены коротким периодом наблюдения.

Целью исследования было определить, имеется ли связь ротационных ночных смен с риском развития ИБС. Дизайн исследования: проспективное когортное исследование 189158 изначально здоровых женщин, наблюдаемых в течение 24 лет (исследования здоровья медсестер) Nurses' Health Studies (NHS [1988-2012]: n=73623 и NHS2 [1989-2013]: n=115 535). Основной метод исследования - сбор анамнеза жизни по ротационным ночным сменам (≥ 3 ночных смен в месяц при дополнительных дневных и вечерних сменах) (обновление данных каждые 2-4 года в исследовании NHS2). Основные исходы и показатели: развитие ИБС; в т.ч. нефатальный инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, подтвержденная ангиограммой стенокардия, аортокоронарное шунтирование, стентирование и ангиопластика.

Заключение и выводы: группа женщин, работающих медсестрами, более длительный период работы в графике ротационных ночных смен статистически значимо ассоциирована, но незначительно в абсолютных значениях, с риском развития ИБС. Дальнейшие исследования необходимы для объяснения, связана ли эта зависимость с часами работы и индивидуальными характеристиками.

Ключевые слова: циркадианные нарушения, ночной сменный график, медсестры, ишемическая болезнь сердца.

ABSTRACT

Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women

Translator: E.V. Tsareva

Sleep Service "Unison"

Prospective studies linking shift work to coronary heart disease (CHD) have been inconsistent and limited by short follow-up. Objective To determine whether rotating night shift work is associated with CHD risk. Design: Prospective cohort study of 189 158 initially healthy women followed up over 24 years in the Nurses' Health Studies (NHS [1988-2012]: n=73623 and NHS2 [1989-2013]: n=115535). Lifetime history of rotating night shift work (≥ 3 night shifts per month in addition to day and evening shifts) at baseline (updated every 2 to 4 years in the NHS2). Main Outcomes and Measures: Incident CHD, nonfatal myocardial infarction, CHD death, angiogram-confirmed angina pectoris, coronary artery bypass graft surgery, stents, and angioplasty.

Conclusions and Relevance Among women who worked as registered nurses, longer duration of rotating night shift work was associated with a statistically significant but small absolute increase in CHD risk. Further research is needed to explore whether the association is related to specific work hours and individual characteristics.

Key words Circadian disorders, night shift work, nurses, coronary heart disease.

Социальные и экономические факторы дают толчок к увеличению доли сотрудников круглосуточной занятости в учреждениях здравоохранения, равно как и в сфере услуг или безопасности. В результате нарушение социальных и биологических ритмов, особенно часто возникающее при сменном графике работы, гипотетически ведет к увеличению риска хронических заболеваний [1-5] и предположительно служит доказательством связи между сменным графиком работы и ишемической болезнью сердца (ИБС), метаболическими нарушениями и раком [6].

В 1995г Kawachi с соавт.[7] исследовали связь между ротационными ночными сменами и ИБС в Исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study, NHS) в течение 4 лет. В результате мультифакторной стандартизации (заболеваемость на 100000 человеко-лет 156.1 по сравнению с 75.4 в группе никогда не работавших в ночную смену

женщин) было показано значимое увеличение на 51 % риска ИБС (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от ИБС) у женщин, работающих в графике ротационных ночных смен более 6 лет. Недавний системный мета-анализ выявил увеличение риска ИБС на 24 %, связанное с большинством сменных графиков. В то же время отмечена значимая гетерогенность в оценке воздействия и дизайне наблюдений между исследованиями [8]. Настоящее исследование пересмотрело связь ротационных ночных смен и ИБС в Исследованиях здоровья медсестер (Nurses' Health Study, NHS и NHS2) в ходе 24-летнего наблюдения и оценке развития ИБС (подтвержденная ангиографией стенокардия, коронарное стентирование, ангиопластика и аортокоронарное шунтирование) в дополнение к исходам с нефатальным инфарктом миокарда и смерти от ИБС. Кроме того, были изучены возможные различия, связанные со временем, в том числе, влияние давности отказа от сменного графика работы. Исследование также изучало дополнительный риск ИБС, связанный со сменным графиком у женщин без сахарного диабета, гипертонии и гиперхолестеринемии – потенциальных коморбидных медиаторов ИБС.

Методы: NHS и NHS2 - непрерывные проспективные когортные исследования. NHS было начато в 1976 году с участием 121701 женщины, официально работающих медсестрами в возрасте от 30 до 55 лет. Все они опрашивались с помощью базового опросника [9]. NHS2 стартовало в 1989 году и включило 116430 женщин, официально работающих медсестрами в возрасте от 25 до 42 лет. В обеих когортах каждые 2 года по почте отправлялись контрольные опросники для обновления медицинской карты, факторов образа жизни и вновь выявленных заболеваний. Последующие показатели заболеваемости были выше в обеих когортах примерно у 90 % участниц в каждом 2-годовом цикле. Данное исследование было рассмотрено и утверждено комиссией Brigham and Women's Hospital Institutional Review Board; в результате, заполняемые участницами опросники были признаны достаточными для информированного согласия, таким образом требования для устного или письменного согласия были отклонены.

В исследовании NHS стаж работы по ротационным ночным сменам (определялись как ≥ 3 ночных смен в месяц в дополнение к дневным и вечерним сменам) запрашивался однократно, в 1988г. В исследовании NHS2 женщины опрашивались в 1989г о том, как долго они работают по графику ротационных ночных смен, повторно – в 1991, 1993, 1997, 2001, 2005 и 2007гг; ретроспективные оценки сменного графика работы за 1995, 1999 и 2003гг были включены в опросники 2001 и 2005гг ретроспективно. При анализе использовались начальные данные о длительности работы в сменном графике в каждой когорте (1988г в NHS и в 1989г в NHS2), а также суммарное время работы в сменном графике по 2007г в исследовании NHS2. Во всех исследованиях информация о сменном графике работы бралась из следующего цикла опросников в случае отсутствия одной из анкет.

Диагностика ИБС: В начальных и последующих опросниках участники опрашивались о выявленных случаях ИБС. Те, кто сообщал о нефатальном ИМ, предоставляли медицинские записи для независимого врачебного подтверждения. Нефатальный ИМ подтверждался критериями Всемирной организации здравоохранения, которые включали электрокардиографические изменения или повышение уровня ферментов в сочетании с клиническими симптомами [10]. Смерть участников выявлялась в ходе оценки Национального индекса смертности (National Death Index), через ближайших родственников или почтовые ведомства. Основная причина смерти определялась данными вскрытия, медицинскими записями и свидетельствами о смерти. Основными исходами, кроме нефатальных ИМ и смерти от ИБС (включая инфаркт миокарда), были случаи развития ИБС, включая заявления о случаях аортокоронарного шунтирования, подтвержденной ангиограммой стенокардии, ангиопластике и стентировании коронарных сосудов, вне зависимости от того, какой из них наступал раньше. Повторный анализ был направлен на нефатальные ИМ и смерти от ИБС.

Ковариантный анализ: В обеих когортах для сбора медицинского анамнеза, антропометрических данных, сведений о диете и образе жизни использовались опросники каждые 2 года. Большая часть начальных показателей обновлялись каждые 2 года; данные о физической активности и питании – приблизительно каждые 4 года. Пищевые привычки оценивались с помощью полуколичественного валидизированного частотного опросника по питанию [11], рассчитывая Альтернативный индекс здорового питания (Alternative Healthy Eating Index) который прежде был признан значимым предиктором развития ИБС в данных когортах [12]. Эта зависимость была ретроспективно подтверждена до 1996г и до 2009г для NHS и NHS2, соответственно, и в последствии, перенесена на следующие данные. Данные об уровне образования мужей участниц (показатель социально-экономического статуса оценивался в 1992г в NHS и в 1999г в NHS2), наследственности по ИМ ранее 60 лет (1976г и 1984г в NHS и 1989, 1997 и 2001гг в NHS2), расе (2004 в NHS, 1989г и 2005г в NHS2) не обновлялись в ходе последующего наблюдения. Средняя длительность сна, оцениваемая в 1986, 2000, 2008гг (NHS) и 2001г (NHS2) годах, и степень социальной поддержки, оцениваемая при опросе доверенного лица в 1992, 2000, 2004 и 2008гг (NHS) и 1993г (NHS2), обновлялись непостоянно в ходе наблюдения.

Статистический анализ: Для оценки отношений рисков (HRs) и 95 % доверительных интервалов ротационных ночных смен (нет, менее 5, 5-9, более 10 лет) применялись регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса, стандартизованных по возрасту и многофакторному воздействию. Женщины, не работавшие по графику ротационных ночных смен, составили группу сравнения для всех анализов. Расчеты значения p для тренда исходили из медианы категорий ротационных ночных смен, для высшей категории устанавливалось значение 10; значение p основывалось на тесте Вальда (Wald test). Предположения о пропорциональности рисков тестировались включением в сменный график (напр., медиана категорий) по времени во всех моделях, а их значение оценивалось с помощью статистики Вальда. В анализе чувствительности исход был ограничен нефатальным инфарктом миокарда или смертью от ИБС. Дополнительные анализы чувствительности были ограничены участниками без данных о первоначальном анамнезе по выраженным коморбидным состояниям, связанным с ИБС (сахарный диабет, гипертония, гиперхолестеринемия), и исключали женщин, которые отмечали какие-либо из этих состояний во время наблюдения.

В многофакторные модели включались следующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: семейный анамнез по ИМ ранее 60 лет, качество питания (Альтернативный индекс здорового питания [12], без алкоголя и мультивитаминов, в квинтилях), физическая активность (метаболический эквивалент заданий/час за неделю, в квинтилях), индекс массы тела (ИМТ, расчет по формуле вес в кг, деленный на рост в метрах в квадрате: <25, 25-29, 30-35 или >35), суммарное количество выкуриваемых пачек/год (продолжающееся), прием алкоголя (нет, 0.1-5, 5.1-10, 10.1-20, или >20г/день), роды (нерожавшая, 1,2 или ≥ 3 детей), статус менопаузы (пременопауза или постменопауза), гормональная терапия (пременопаузальная, когда-либо, никогда), раса (белая, черная или другая), наивысший уровень образования мужа (диплом высшей школы или ниже, степень колледжа, школьный уровень или аналог), прием мультивитаминов (да или нет), прием ацетоминофена (да или нет), прием нестероидных противовоспалительных средств (да или нет), прием аспирина (да или нет), гипертония (да или нет), диабет (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет). В дополнительном анализе модели были стандартизованы по длительности сна (<6, 6-7, 8-9 или ≥ 10 часов в день) и социальной поддержке (да или нет). Вспомогательные переменные использовались для выявления пропущенных значений ковариант. Для недостающей информации по курению в пачках/год подставлялись средние значения по курящим; в случае отсутствия данных по ИМТ, информация переносилась на уровень дальше. В среднем, 9.5 % данных ковариант были пропущены за 24 года наблюдения.

В исследовании NHS2 анализ также выявил связь между суммарным временем с момента ухода со сменного графика (никогда, сейчас, <12, 12-24 или >24 лет) и сердечно-сосудистыми рисками. Время после окончания работы в ночные смены рассчитывалось на основе отчетов о длительности работы в 1989 году и обновлялось информацией о сменном графике во время наблюдения. Если женщина сообщала о ротационных ночных сменах только в начале исследования, время окончания работы в смену рассчитывалось разницей между возрастом начала сменного графика работы и нижней границей стажа работы в смену по категории для ее возраста в 1989г.

В дополнительном вторичном анализе потенциальный эффект модификации ИМТ (<25, 25-30 или >30) оценивался последовательной стандартизацией по ИМТ для каждого уровня. Для оценки возможных влияний использовался тест коэффициента подобия; где значение p базировалось на статистике X^2 . Первичная гипотеза состояла в том, что ротационные ночные смены повышают риски ИБС, все вторичные анализы были заранее спланированы. Анализ проводился на платформе SAS (версия 9.4 (SAS Institute Inc) с двусторонним порогом значения $p < 0,05$.

Результаты

В 1988г было опрошено 103525 участниц NHS. Из них были исключены женщины с ИБС, инсультом или раком ($n=14065$) и те, которые не ответили на вопрос о сменном графике в 1988 ($n=15837$), в анализе исследования включены оставшиеся 73623 женщины. В исследовании NHS2 базовый опросник в 1989г заполнили 116430 женщин, из которых 895 сообщили о инсульте или ИБС в анамнезе, после чего они были исключены, а оставшиеся 115535 женщин были включены в анализ. В исследовании NHS2 данные о сменном графике обновлялись. Женщины, не ответившие на вопросы о сменном графике дважды подряд (в среднем 8.7 % за цикл) исключались. Женщины исключались во время последующего наблюдения после любого сообщения о инсульте, случае ИБС или смерти. В течение 24 лет наблюдения было выявлено в целом 10822 случая ССЗ (7303 в NHS и 3519 в NHS2). Таблица 1 описывает возраст и стандартизированные по возрасту характеристики (в когорте) выбранной популяции по категориям длительности работы в сменном графике от начала анализа. По сравнению с женщинами в NHS, участницы NHS2 были моложе, чаще нерожавшие, меньше курившие и меньше принимавшие алкоголь, с меньшим числом коморбидных заболеваний, меньшим количеством лекарств и мультивитаминов. С увеличением длительности работы в сменном графике показатели женщин в обоих исследованиях ухудшались. Также, в исследовании NHS с увеличением длительности работы в сменном графике количество женщин с образованными мужьями снижалось, в то время как количество выкуриваемых пачек/год и частота гипертонии увеличивались. В исследовании NHS2 с увеличением длительности работы в сменном графике росла доля нерожавших женщин и принимавших ацетоминофен.

По сравнению с женщинами без работы в смену в анамнезе (частота встречаемости 425.5 и 122.6 на 100000 человеко-лет в NHS и NHS2 соответственно), женщины, работавшие менее 5 лет в сменном графике в начале наблюдения не имели значимого повышения риска ИБС при стандартизации по возрасту (Таблица 2 и 3), однако отмечена значимая корреляция между большим стажем сменного графика и рисками ИБС (в NHS: частота заболеваемости на 100000 человеко-лет для интервала 5-9 лет 525.7, HR, 1.21 [95 % CI, 1.11-1.33]; для интервала ≥ 10 лет 596.9, HR, 1.36 [95 % CI, 1.27-1.46]; где $p < 0,001$; в исследовании NHS2 частота заболеваемости на 100000 человеко-лет для интервала 5-9 лет 151.6, HR, 1.22 [95 % CI, 1.08-1.38]; для интервала ≥ 10 лет 178.0, HR, 1.34 [95 % CI, 1.17-1.53]; где $p < 0,001$).

Многофакторная стандартизация для известных рисков ИБС ослабила полученные оценки, но также наблюдалось увеличение риска для интервала 5 и более лет постоянной работы в сменном графике в NHS (многофакторный HR для 5-9 лет 1.12 [95 % CI, 1.02-1.22]; многофакторный HR для интервала ≥ 10 лет 1.18 [95 % CI, 1.10-1.26]; где $p < 0,001$); для длительности сменного графика более 10 лет в исследовании NHS2 многофакторный

HR для 5-9 лет 1.12 [95 % CI, 0.99-1.26]; многофакторный HR для интервала ≥ 10 лет 1.15 [95 % CI, 1.01-1.32]; где $p=0,01$).

В исследовании NHS выявлена значимая корреляция между длительностью работы в смену и временем (за 2-летний период, $p<0,001$ для корреляции) (Таблица 2), что может говорить о связи риска ИБС с изменениями сменного графика во времени. Во время первой половины наблюдения более выраженный эффект и значимое повышение рисков ИБС были обнаружены при коротком периоде работы в сменном графике (частота встречаемости на 100000 человеко-лет для интервала <5 лет – 382.4; многофакторный HR 1.10 [95 % CI, 1.01-1.21]; частота встречаемости для интервала 5-9 лет 483.1; многофакторный HR 1.19 [95 % CI, 1.03-1.39]; для интервала ≥ 10 лет частота 494.4; многофакторный HR 1.27 [95 % CI, 1.13-1.42]; где $p<0,001$ для популяции и $p=0.02$ для корреляции первой и второй половины наблюдения). Во второй половине наблюдения по сравнению с женщинами, никогда не работавшими в сменном графике (частота на 100000 человеко-лет 436.6) только те женщины, которые работали 10 лет и более имели значимое увеличение рисков ИБС (частота 556.2; многофакторный HR 1.13 [95 % CI, 1.04-1.24]; где $p<0.004$ для популяции). Связь между сменным графиком и рисками ИБС не была значимой в последние 4 года наблюдения (2008-2012; частота встречаемости для интервала менее 5 лет 219.9; многофакторный HR 0.85 [95 % CI, 0.70-1.03]; для интервала 5-9 лет 247.2; многофакторный HR 0.88 [95 % CI, 0.62-1.26]; частота для интервала 10 лет и более 306.3; многофакторный HR 1.04 [95 % CI, 0.80-1.35]; где $p=0,94$ для тренда) (электронная таблица в приложении).

Все категории ротационных ночных смен показали значимое повышение рисков ИБС при обновлении данных анамнеза по сменному графику в NHS2 (частота встречаемости на 100000 человеко-лет для интервала менее 5 лет 137.4 многофакторный HR 1.12 [95 % CI, 1.09-1.48]; частота встречаемости для интервала 5-9 лет 161.9; многофакторный HR 1.19 [95 % CI, 1.04-1.37]; частота встречаемости для интервала более 10 лет 190.5; многофакторный HR 1.27 [95 % CI, 1.09-1.48]; где $p<0,001$ для популяции) по сравнению с женщинами без опыта работы в смену (частота 115.8) В исследовании NHS2 риски ИБС также снижались со временем после ухода со сменного графика работы ($p<0,001$ для популяции) (Таблица 2 в приложении).

После ограничения анализа случаями смерти от ИМ или ИБС результаты оказались аналогичны данным из NHS (Таблица 2), однако были менее выраженными в NHS2. (Таблица 3). Результаты оставались в основном прежними после дальнейшей стандартизации по длительности сна и социальной поддержке (электронная таблица 3 в приложении).

Женщины без упоминаний о диабете, гипертонии и повышенном уровне холестерина имели большую тенденцию к повышению риска ИБС при длительной работе в сменном графике в исследовании NHS ($P=.004$ для популяции) (Таблица 4), но не в исследовании NHS2 ($p=0,11$ для популяции).

В анализе по ИМТ была выявлена значимая корреляция между сменным графиком и рисками ИБС по всем категориям ИМТ в исследовании NHS (электронная таблица 4 в приложении), с наибольшими значениями среди женщин с ожирением (тест взаимосвязи 10.4; $p=0,06$).

Обсуждение

Данное проспективное когортное исследование оценило связь ротационных ночных смен с риском развития ИБС в течение 24 лет наблюдения и выявило, что работа в графике ротационных ночных смен длительностью 5 лет и более связана со значимым повышением риска ИБС. Результаты позволяют предположить, что данные о недавней работе в сменном графике более релевантны, поскольку в первой части наблюдения исследования NHS была выявлена более значимая связь по сравнению со второй частью наблюдения (27 % против 13 % повышения риска для 10 и более лет сменного графика), в дополнение к снижению риска ИБС по мере увеличения времени с момента ухода со

сменного графика работы в исследовании NHS2. В когорте более молодых женщин при использовании суммарных обновлений данных анамнеза о сменном графике работы были обнаружены более высокие риски ИБС, 12 %, 19 % и 27 % повышения риска для сроков работы в сменном графике менее 5 лет, 5-9 лет и 10 лет и более соответственно. Результаты были аналогичны при отборе женщин без гипертонии, диабета или гиперхолестеринемии, что позволяет сделать предположение, что данные состояния не являются первичными медиаторами выявленной зависимости между сменным графиком и ИБС. В итоге, анализ показал, что ротационные ночные смены связаны с повышенным риском ИБС в зависимости от длительности работы, и этот риск снижается со временем. Результаты были подтверждены последним анализом, который обнаружил рост риска «любых коронарных событий» на 24 % у работающих в ночные смены, несмотря на значимую гетерогенность, выявленную в 28 исследованиях, в основном из-за гетерогенности исходов и определений степени воздействия [8]. Настоящее исследование было основано на определении ротационных ночных смен (3 и более ночных смены в месяц), которое широко использовалось в имеющейся литературе, хотя и не регистрировавшее более точные данные о частоте и фактическом рабочем времени [13,14].

Согласно анамнеза жизни по ротационным ночным сменам средний возраст женщин в исследовании NHS составлял 55 лет, при котором женщины менее склонны начинать работать в сменном графике; в исследовании NHS2 женщины опрашивались о сменном графике, когда им было в среднем около 30 лет по данным суммарных обновлений о сменном графике за все время наблюдения. В исследовании NHS риск ИБС, связанный с ротационными ночными сменами, снижался со временем, и после 20 лет наблюдения риск ИБС при сроке работы в ночные смены не был значимо повышен. В 1995г Kawachi с соавт.[7] на основе 4-летнего наблюдения и 292 случаев в исследовании NHS после многофакторной стандартизации заключил, что срок работы по графику ротационных ночных смен 6 лет и более связан с повышением риска ИБС на 51 %. Абсолютный индекс заболеваемости составлял 86.2 на 100000человеко-лет (в сравнении никогда не работавших в сменном графике женщин с женщинами с 10 и более лет стажа работы по графику ротационных ночных смен), и был небольшой величины. Индекс заболеваемости также сравнивался с данными недавнего анализа с ограничением по первичной контрольной точке Kawachi с соавт. (например, ИМ или смерть от ИБС) и первыми 12 годами наблюдения в NHS (абсолютный индекс заболеваемости 91.6).

В то же время, более высокий риск получен для обновленных данных по сменному графику в NHS2, где риск ИБС значимо уменьшался с увеличением времени с момента ухода со сменного графика, что поддерживает предположение, что недавнее начало работы в сменном графике особенно коррелирует с риском ИБС – новая находка, требующая подтверждения. В целом, относительный риск ИБС статистически значимо связан с ротационными ночными сменами. Тем не менее, повышение риска ИБС было обнаружено у небольшой группы женщин, которые работали по графику ротационных ночных смен 5 и более лет (это только 15 % женщин в изучаемой популяции). Таким образом, абсолютный риск и влияние ночных смен на здравоохранение – согласно этим данным – небольшой. Все же, поскольку изменение графика работы потенциально может снизить риски ИБС, важно более детально изучить связь между ночными сменами и рисками ИБС.

В данном исследовании оцениваемые исходы ИБС отражали тенденции медицинской помощи при ИБС [15,16] и включали аортокоронарное шунтирование, подтвержденную ангиограммой стенокардию, ангиопластику и стентирование в дополнение к инфарктам миокарда и смерти от ИБС. Как установлено Хоффманом [17], ИМ отражает относительно позднюю стадию длительного, непрерывного течения болезни [18]; для выявления ранних проявлений ИБС определение исходов также охватывало подтвержденную ангиограммой стенокардию и ангиопластику. Анализ

показал значимую количественную связь между ротационными ночными сменами и данными более детальными исходами ИБС. В NHS результаты при ограничении анализа ИМ и смертью от ИБС были аналогичны анализу большей части остальных исследований, где оценивались эти конечные точки. В NHS2 зависимости уже не были статистически значимыми при ограничении анализа исходами с ИМ и смертью от ИБС. В этом случае были выявлены значительно меньше случаев – только 1 из 10 случаев ИМ и смерти от ИБС – кроме того, была меньшая мощность исследования для выявления значимой ассоциации. Возрастные различия между двумя когортами (около 50 лет в NHS и около 30 лет в NHS2 на 1988 и 1989 гг. соответственно) и технический прогресс, приведший к различным стандартам медицинской помощи, могут объяснить данные находки. Полученные данные также указывают на важность исследования с более широким определением конечной точки ИБС относительно сменного графика, поскольку эта связь может быть скрыта вторичной и третичной профилактикой ИБС.

Другой задачей данного исследования было определить, связан ли сменный график работы с повышением риска ИБС при отсутствии гипертонии, гиперхолестеринемии и диабета. Предыдущее исследование не выявило связи между инвалидностью и смертностью от ИБС на протяжении 22 лет у сменных рабочих по сравнению с дневными рабочими после исключения лиц с онкологическими заболеваниями, стенокардией, нефатальными инфарктами миокарда, обструктивной болезнью легких, повышенным уровнем холестерина или диабетом, которые были исключены в начале исследования и в период наблюдения [19], в то время как значимая количественная связь была обнаружена между ротационными ночными сменами и риском ИБС в исследовании NHS, но не в NHS2. Таким образом, данный анализ подтверждает гипотезу, что сменный график как таковой и ассоциированные нарушения биологических и социальных ритмов могут повышать риск ИБС, даже при отсутствии или наличии только клинических проявлений потенциальных медиаторных сопутствующих патологий, таких как гипертония, гиперхолестеринемия или диабет.

Ожирение было связано с более высоким риском ИБС [20,21], таких как инфаркт миокарда или смерть от ИБС [22]. Вас анализы были также стандартизированы по индексу массы тела (обновлялся в ходе наблюдения), а дополнительные анализы оценивали, различались ли эффекты сменного графика в зависимости от ИМТ. Была отмечена тенденция к эффекту коррекции ИМТ. Хотя данные результаты требуют более детального анализа, женщины, которые имели избыточный вес, могли иметь более высокий риск ИБС, если они при этом работали по графику ротационных ночных смен. Данный факт может давать альтернативное объяснение; тем не менее, ИМТ постоянно учитывался при анализе на каждом уровне, поэтому это объяснение менее вероятно.

В последние 20 лет нарушения сна, психосоциальный стресс и социальная изоляция – важные факторы влияния на риск ИБС [23-27]. В связи с этим, дополнительный анализ проводился с учетом сна и степени социальной поддержки, однако в общем и целом результаты остались те же. В то же время сменный график может влиять на сон и социальную поддержку [4], что требует дальнейшего изучения популяций с более детальной информацией по длительности сна, качеству и часам работы. Более того, циркадианные нарушения, при которых биологические, внутренние ритмы не совпадают с активностью, сном и приемами пищи индивида, могут быть ключевым механизмом связи сменного графика и хронических заболеваний [28,29], включая сердечно-сосудистые заболевания [2,3,30]. Будущие исследования могут также объяснить, нарушают ли индивидуальные биологические ритмы (также известные как хронотип) [31] связь между анамнезом жизни по сменному графику работы и риском ИБС, учитывая, что жаворонки имеют большую степень нарушения циркадианных ритмов и режима сна во время ночных смен [32] и могут таким образом демонстрировать более высокий риск ИБС, связанный с ротационными ночными сменами.

Данное исследование имеет несколько сильных сторон. Оно обладает большой мощностью, при более чем 10000 случаев ИБС за 24 года наблюдений, при этом инфаркт миокарда и смерть от ИБС подтверждались медицинскими документами. Доступна детальная информация о широком круге потенциальных факторов влияния, большая часть из которых обновлялась во время наблюдения. Данное исследование также основано на одной из нескольких когорт с детальной информацией о сменном графике.

Также выделены некоторые ограничения. Заключение могут даваться только относительно женщин, влияние сменного графика на здоровье и патогенез могут различаться у мужчин и женщин [33]. Во всех обсервационных исследованиях даже при контроле известных факторов влияния возможно искажение результатов из-за неизвестных различий в поведении или других факторов, которые еще не известны. Данное исследование полагалось на субъективные данные о подтвержденной ангиограммой стенокардии, аортокоронарном шунтировании, ангиопластике или стентировании, в то время как валидизированные исследования демонстрировали высокую точность ответов участниц, при чем все они были зарегистрированными медсестрами [34,35]. Не хватало оценки степени воздействия сменного графика и физиологических параметров, которые могут изменяться при этом. Кроме того, информация о постоянной работе в сменном графике не собиралась, женщины с таким графиком должны были включаться в группу сравнения. Если работающие в постоянном графике ротационных ночных смен имели более высокий риск ИБС по сравнению с никогда не работавшими в сменном графике, то ложные результаты могут приближаться к нулю. Будущие исследования должны включать в себя более детальную информацию о часах и условиях работы, в идеале, в соответствии с хронотипом и измерением времени сна для более детальных исследований циркадных нарушений на сердечно-сосудистую систему [14]. Более того, изучение биомаркеров, связанных с ИБС (например, триглицеридов, уровня холестерина, каротидной стенки и гликированного гемоглобина) [17,36] может помочь в понимании скрытых механизмов.

Заключение

Длительность работы в графике ротационных ночных смен у женщин, официально работающих медсестрами, связана со статистически значимым, но небольшим абсолютным повышением риска ИБС. Дальнейшие исследования необходимы для понимания, связаны ли индивидуальные характеристики со спецификой часов работы.

Приложение

Таблица 1. Возраст и характеристики участниц с учетом возраста в начале исследования из анамнеза ротационных ночных смен¹

Характеристики	Стаж работы по ротационным ночным сменам (≥ 3 ночных смен в месяц)							
	Исследование NHS (1988г)				Исследование NHS2 (1989г)			
	Нет (n=30012)	<5 лет (n=30122)	5-9 лет (n=4955)	≥ 10 лет (n=8534)	Нет (n=43657)	<5 лет (n=56179)	5-9 лет (n=9866)	≥ 10 лет (n=5833)
Возраст, средний (SD), лет	54,0 (7.1)	54.3 (7.1)	54.9 (7.1)	56.2 (6.9)	34.8 (4.7)	34.5 (4.7)	35.1 (4.2)	37.1 (3.6)
Белые, n (%)	29390 (98)	29424 (98)	4832 (97)	8250 (97)	42075 (96)	53501 (95)	9337 (95)	5479 (95)
Дети, n (%)								
Нет детей	1434 (5)	1795 (6)	351 (7)	539 (6)	12111 (31)	17814 (31)	3440 (36)	1795 (37)

1 или 2 ребенка	10415 (34)	10650 (35)	1761 (36)	2853 (35)	23249 (53)	28704 (51)	4889 (50)	2926 (48)
≥3 детей	17750 (60)	17211 (57)	2743 (55)	4956 (57)	8290 (19)	9653 (18)	1536 (15)	1109 (16)
ИМ у родителей в возрасте <60 лет, п (%)	4893 (16)	5081 (17)	879 (18)	1516 (18)	6105 (14)	8294 (15)	1670 (17)	1011 (16)
ИМТ, средний (SD) ²	25.2 (4.8)	25.4 (4.8)	26.0 (5.3)	26.6 (5.4)	23.9 (4.9)	24.0 (5.0)	24.8 (5.5)	25.1 (5.8)
п (%)								
<25	18206 (61)	17910 (59)	2683 (54)	4242 (50)	31400 (72)	39851 (71)	6365 (65)	3420 (62)
25-29.9	7926 (27)	8107 (27)	1455 (29)	2559 (30)	7693 (18)	10300 (18)	2068 (21)	1330 (22)
30-49.9	2645 (9)	2877 (10)	545 (11)	1116 (13)	2837 (7)	3723 (7)	853 (9)	606 (9)
≥35	1235 (4)	1228 (4)	272 (6)	617 (7)	1727 (4)	2305 (4)	580 (6)	477 (7)
Пачка-лет курения, среднее (IQR) ³	18 (7-34)	18 (6-34)	20 (7-35)	24 (10-39)	10 (5-16)	9 (5-16)	10- (5-17)	11 (6-19)
Наличие у мужа степени колледжа, п(%)	5841 (19)	6346 (21)	840 (17)	1028 (12)	9351 (21)	13810 (25)	2079 (21)	1090 (18)
Прием алкоголя, среднее (IQR), г/день ⁴	1.8 (0-7.6)	1.9 (0-8.3)	1.8 (0-7.3)	1.1 (0-6.2)	0.9 (0-3.1)	0.9 (0-3.7)	0.9 (0-3.6)	0.9 (0-2.9)
Альтернативный индекс здорового питания (2010), среднее (SD) ⁵	45.7 (10.5)	46.0 (10.4)	46.0 (10.3)	45.3 (10.1)	43.6 (10.5)	44.3 (10.5)	44.2 (10.4)	44.1 (10.3)
Физическая активность, среднее (IQR), MET- часы/нед ⁶	7.9 (2.9-20.2)	9.1 (3.4-20.9)	9.0 (3.4-21.5)	8.4 (3.2-21.5)	12.3 (4.7-27.4)	14.6 (5.5-31.6)	15.1 (5.8-33.3)	14.2 (5.2-32.1)
Прием поливитаминов, п (%)	18518 (62)	19011 (63)	3148 (64)	5325 (62)	23704 (54)	30053 (54)	5254 (53)	3242 (55)
Прием аспирина, п (%)	18482 (62)	19105 (63)	3122 (63)	5374 (63)	4747 (11)	6119 (11)	1195 (12)	827 (13)
Прием НПВС, п(%)	9537 (31)	9680 (32)	1575 (32)	2728 (33)	7775 (18)	10986 (20)	2206 (22)	1409 (27)
Прием ацетоминифена, п(%) ⁷	11110 (37)	11315 (37)	1849 (38)	3204 (39)	9229 (21)	12370 (22)	2292 (23)	1529 (26)
Постменопауза, п(%)	20735 (71)	21254 (71)	3674 (72)	6866 (74)	965 (2)	1271 (2)	247 (2)	238 (3)
Текущая гормональная терапия, п(%)	6833 (23)	7059 (24)	1122 (22)	1868 (21)	997 (2)	1263 (2)	246 (2)	236 (3)
Гипертония по анкете, п(%)	7464 (25)	7641 (26)	1448 (29)	2781 (30)	2270 (5)	2938 (5)	627 (6)	460 (7)
Диабет по анкете, п(%)	1048 (4)	995 (3)	221 (4)	507 (6)	396 (1)	402 (1)	74 (1)	68 (1)
Гиперхолестеринемия по анкете, п(%)	6683 (23)	6837 (23)	1171 (23)	2781 (24)	4493 (10)	5809 (10)	1100 (11)	722 (11)
Обычная длительность сна, п(%), часы ⁸								
≤6	6973 (23)	750 (25)	1427 (29)	2901 (34)	8939 (20)	12230 (22)	2542 (26)	1670 (28)
7	11299 (38)	11353 (38)	1770 (36)	2609 (31)	13835 (32)	17397 (31)	2779 (28)	1552 (26)
8-9	7661 (26)	7358 (24)	1044 (21)	1709 (19)	9593 (22)	11178 (20)	1680 (17)	892 (16)
≥10	157 (1)	132 (0)	24 (0)	56 (1)	245 (1)	322 (1)	52 (1)	37 (1)
Социальная поддержка, п(%) ⁹	22288 (94)	22667 (94)	3617 (93)	6091 (94)	31370 (94)	39389 (95)	6822 (95)	3930 (94)

Аббревиатуры: IQR - межквартильный индекс; MET – метаболический эквивалент задания; ИМ – инфаркт миокарда; NHS – Исследование здоровья медсестер Nurses’ Health Study; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Сноски: ¹ Численные значения, которые не достигали 100 %, были отнесены к потерянным данным. ² Вычислялся как вес в килограммах, поделенный на рост в квадратных метрах. ³ Суммировался у курящих. ⁴ Оценивался в 1986г в NHS и 1991г в NHS2. ⁵ Оценивался в 1986г в NHS и 1991г в NHS2. Более высокие значения отражают более здоровую диету. ⁶ Еженедельный расход энергии в MET-часах от состояния покоя и отдыха. ⁷ Оценивался в 1990г в NHS и 1989г в NHS2. ⁸ Оценивался в 1986г в NHS и 2001г NHS2. ⁹ Оценивался в 1992г в NHS и 1993г в NHS2.

Таблица 2. Ночные смены и риск ишемической болезни сердца (ИБС) в исследовании NHS¹.

Когорта	Стаж ротационных ночных смен на начало исследования ²				P для тренда ³	P для взаимосвяз и Сменный график ⁴ Время ⁴
	Нет	<5 лет	5-9 лет	≥10 лет		
Все участницы NHS, 1988-2012						
Случаи/Человеко-лег	2739/64 3774	2857/644 857	568/1035 74	1139/173 571		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	425,5 (383,9- 467,1)	435,1 (392,8- 477,5)	525,7 (410,1- 641,1)	596,9 (502,1- 691,7)		
Стандартизированная по возрасту модель, HR (95 %)	1 [Группа сравнен ия]	1,02 (0,96- 1,07)	1,21 (1,11- 1,33)	1,36 (1,27- 1,46)	<0,001	
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнен ия]	1.02 (0.97- 1.08)	1.12 (1.02- 1.22)	1.18 (1.10- 1.26)	<0,001	<0,001
Сравнение первой и второй половины наблюдения						0,02
Июнь 1988-Май 2000						
Случаи/Человеко-лег	915/351 568	1021/352 490	213/5761 2	455/9789 9		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	363.3 (302.1- 432.3)	382.4 (316.8- 448.1)	483.1 (306.6- 659.7)	494.4 (370.1- 618.8)		
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнен ия]	1.10 (1.01- 1.21)	1.19 (1.03- 1.39)	1.27 (1.13- 1.42)	<0,001	0,03
Июнь 2000-Май 2012						
Случаи/Человеко-лег	1824/30 5036	1836/305 297	355/4823 8	684/7981 9		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	436.6 (367.8- 505.4)	424.8 (361.8- 487.1)	520.7 (377.1- 664.3)	556.2 (414.2- 754.3)		
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнен ия]	0.98 (0.92- 1.05)	1.08 (0.96- 1.21)	1.13 (1.04- 1.24)	0,004	0,08
Ограничение до смертей от						

ИМ и ИБС						
Июнь 1988-Май 2000						
Случаи/Человеко-лег	443/353 659	491/3548 46	117/5802 6	226/9902 2		
Частота заболеваемости на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	173.0 (128.3-217.8)	182.3 (137.2-227.4)	276.2 (142.6-409.9)	236.5 (151.8-321.3)		
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнения]	1.12 (0.99-1.28)	1.35 (1.10-1.66)	1.29 (1.09-1.51)	0,001	0,19
Июнь 2000-Май 2012						
Случаи/Человеко-лег	444/316 989	428/3180 83	65/50714	176/8468 9		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	106.6 (73.1-140,0)	92.3 (69.1-115.5)	101.5 (36.4-166.5)	133.3 (76.4-190.1)		
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнения]	0.95 (0.83-1.09)	0.77 (0.60-1.00)	1.09 (0.91-1.30)	0,84	0,56

Аббревиатуры: HR-отношение рисков; NHS-исследование Nurses' Health Study.

Сноски: ¹Общее число случаев ИБС 7303 за 24 года наблюдения в исследовании NHS (в т.ч. нефатальный инфаркт миокарда, смерть от ИБС, подтвержденная ангиограммой стенокардия, ангиопластика, коронарное и аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий), где n=73623. ²Оценивалось в 1988 году. ³Основывалось на среднем значении категории, кроме ≥ 10 лет, для которой априори установлено 10 лет. ⁴Основывалось на связи среднего значения категории сменного графика (кроме ≥ 10 лет, для которой априори установлено 10 лет) и времени (в 2-годовых циклах). ⁵Частота и доверительный интервал 95 % стандартизировались по распределению возраста женщин, сообщивших об отсутствии опыта работы в графике ротационных ночных смен в каждой отдельной когорте. ⁶Стандартизированная по нескольким факторам модель включала возраст, физическую активность (МЕТ-часы в неделю в квинтилях), диету (альтернативный индекс здорового питания в квинтилях), употребление алкоголя (нет, 0,1-5, 5.1-10, 10.1-20, >20 г/день), пачка-дни курения (постоянного), анамнез родителей по ИМ до 60 лет (да или нет), детей (нет, 1,2 или ≥ 3 детей), гормональная терапия (в анамнезе, никогда или пременопаузальная), прием поливитаминов (да или нет), прием ацетоминифена (да или нет), прием НПВС (да или нет), гипертония (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет), диабет (да или нет), ИМТ (<25 , 25-29.9, 30-34.9 или ≥ 35), раса (белые, черные или другие), уровень образования мужей (выше диплома высшей школы, степень колледжа, средняя школа или аналог).

Таблица 3. Ночные смены и риск ишемической болезни сердца (ИБС) в исследовании NHS²¹.

Когорта	Стаж ротационных ночных смен				Р для тренда ²	Р для взаимосвязи Сменный график ³ и Время ³
	Нет	<5 лет	5-9 лет	≥10 лет		
Анамнез по сменному графику на начало исследования ⁴						
Случаи/Человеко-лег	1236/10078 60	1673/12 96585	347/2265 80	263/1329 71		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	122,6 (105,0-140,3)	130,6 (114,5-146,7)	151,6 (109,2-194,0)	178,0 (123,0-234,0)		
Стандартизированная по	1 [Группа	1.06	1.22	1.34	<0.001	

возрасту модель, HR (95 %)	сравнения]	(0,99-1,14)	(1,08-1,38)	(1,17-1,53)		
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнения]	1,05 (0,97-1,13)	1,12 (0,99-1,26)	1,15 (1,01-1,32)	0,01	0,54
Ограничение до смертей от ИМ и ИБС						
Случаи/Человеко-лег	151/1018680	161/1311173	38/229694	35/135197		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	14,8 (9,5-20,2)	12,4 (7,9-16,9)	16,2 (4,3-28,0)	24,4 (7,2-41,6)		
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнения]	0,83 (0,66-1,04)	0,98 (0,69-1,41)	1,09 (0,75-1,59)	0,71	0,55
Обновленные данные по сменному графику⁷						
Случаи/Человеко-лег	589/554846	1077/872476	328/222286	233/118813		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	115,8 (91,2-140,4)	137,4 (116,2-158,6)	161,9 (116,3-207,6)	19,5 (125,1-255,8)		
Стандартизированная по возрасту модель, HR (95 %)	1 [Группа сравнения]	1,18 (1,06-1,30)	1,40 (1,22-1,61)	1,59 (1,36-1,85)	<0,001	
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнения]	1,12 (1,01-1,24)	1,19 (1,04-1,37)	1,27 (1,09-1,48)	0,001	0,84

Аббревиатуры: HR-отношение рисков; NHS-исследование Nurses' Health Study.

Сноски: ¹Общее число случаев ИБС 3519 за 24 года наблюдения в исследовании NHS (в т.ч. нефатальный инфаркт миокарда, смерть от ИБС, подтвержденная ангиограммой стенокардия, ангиопластика, коронарное и аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий), где n=115535. ²Основывалось на среднем значении категории, кроме ≥ 10 лет, для которой априори установлено 10 лет. ³Основывалось на связи среднего значения категории сменного графика (кроме ≥ 10 лет, для которой априори установлено 10 лет) и времени (в 2-годовых циклах). ⁴Оценивалось в 1989г. ⁵Частота и доверительный интервал 95 % стандартизировались по распределению возраста женщин, сообщивших об отсутствии опыта работы в графике ротационных ночных смен в каждой отдельной когорте. ⁶Стандартизированная по нескольким факторам модель включала возраст, физическую активность (МЕТ-часы в неделю в квинтилях), диету (альтернативный индекс здорового питания в квинтилях), употребление алкоголя (нет, 0,1-5, 5.1-10, 10.1-20, >20 г/день), пачка-дни курения (постоянного), анамнез родителей по ИМ до 60 лет (да или нет), детей (нет, 1,2 или ≥ 3 детей), гормональная терапия (в анамнезе, никогда или пременопаузальная), прием поливитаминов (да или нет), прием ацетоминифена (да или нет), прием НПВС (да или нет), гипертония (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет), диабет (да или нет), ИМТ (<25 , 25-29.9, 30-34.9 или ≥ 35), раса (белые, черные или другие), уровень образования мужей (выше диплома высшей школы, степень колледжа, средняя школа или аналог). ⁷Обновленные данные по сменному графику относятся к суммарному стажу работы по ротационным ночным сменам на 2007г.

Таблица 4. Сменный график и риски ИБС у женщин без диабета, гипертонии и гиперхолестеринемии¹

Когорта	Стаж ротационных ночных смен на начало исследования ²				Р для тренда ³	Р для взаимосвяз и Сменный график^Время ⁴
	Нет	<5 лет	5-9 лет	≥10 лет		
Исследование NHS, 1988-2012гг						
Случаи/Человеко-лет	723/319135	791/316198	157/47860	260/75528		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	301,4 (243,5 - 259,2)	323,7 (263,0-284,4)	409,4 (283,3-580,5)	380,0 (255,1-504,9)		
Стандартизированная по возрасту модель, HR (95 %)	1 [Группа сравнения]	1,06 (0,96-1,18)	1,37 (1,15-1,63)	1,36 (1,17-1,57)	<0,001	
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнения]	1,08 (0,97-1,19)	1,29 (1,08-1,54)	1,17 (1,01-1,36)	0,004	0,24
Исследование NHS2, 1989-2013гг						
Случаи/Человеко-лет	720/748075	1001/966924	193/165593	134/92148		
Частота на 100000 человеко-лет (95 %) ⁵	100,6 (81,1-120,2)	112,1 (93,6-130,7)	122,9 (74,3-171,5)	136,8 (78,8-194,9)		
Стандартизированная по возрасту модель, HR (95 %)	1 [Группа сравнения]	1,09 (0,99-1,20)	1,17 (1,00-1,38)	1,28 (1,06-1,54)	0,003	
Модель многофакторной стандартизации, HR (95 %) ⁶	1 [Группа сравнения]	1,09 (0,99-1,20)	1,10 (0,94-1,30)	1,13 (0,94-1,36)	0,11	0,78

Аббревиатуры: HR-отношение рисков; NHS-исследование Nurses' Health Study.

Сноски: ¹Все женщины, сообщившие о каких-либо заболеваниях на начало исследования или во время наблюдения, были исключены из данного анализа в обоих исследованиях n=43557 (NHS), n=98126 (NHS2) ² Оценивалось в 1988г в NHS и в 1989г в NHS2. ³Основывалось на среднем значении категории, кроме ≥10 лет, для которой априори установлено 10 лет. ⁴Основывалось на связи среднего значения категории сменного графика (кроме ≥10 лет, для которой априори установлено 10 лет) и времени (в 2-годовых циклах). ⁵Частота и доверительный интервал 95 % стандартизовались по распределению возраста женщин, сообщивших об отсутствии опыта работа в графике ротационных ночных смен в каждой отдельной когорте. ⁶Стандартизированная по нескольким факторам модель включала возраст, физическую активность (MET-часы в неделю в квинтилях), диету (альтернативный индекс здорового питания в квинтилях), употребление алкоголя (нет, 0,1-5, 5.1-10,10.1-20,>20 г/день), пачка-дни курения (постоянного), анамнез родителей по ИМ до 60 лет (да или нет), детей (нет, 1,2 или ≥3 детей), гормональная терапия (в анамнезе, никогда или пременопаузальная), прием поливитаминов (да или нет), прием ацетоминафена (да или нет), прием НПВС (да или нет), гипертония (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет), диабет (да или нет), ИМТ (<25, 25-29.9, 30-34.9 или ≥35), раса (белые, черные или другие), уровень образования мужей (выше диплома высшей школы, степень колледжа, средняя школа или аналог).

Электронная таблица 1. Сменный график и риск ИБС в исследовании NHS, стратификация по 4-летним периодам.

Начальные данные по ротационным ночным сменам ¹	Нет	<5 лет	5-9 лет	10 лет	p для тренда ²
NHS- все время наблюдения					
Случаи/человеко-лет	2,739/643,774	2,857/644,857	568/103,574	1,139/173,571	
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	425.5 (383.9-467.1)	435.1 (392.8-477.5)	525.7 (410.4-641.1)	596.9 (502.1-691.7)	
Модель многофакторной стандартизации ⁴	1.00 (Ref)	1.02 (0.97-1.08)	1.12 (1.02-1.22)	1.18 (1.10-1.26)	<0,001
NHS – 06/1988-05/1992					
Случаи/человеко-лет	195/119,409	228/119,645	43/19,695	126/33,833	
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	163.3 (113.9-212.8)	187.8 (131.1-244.4)	203.2 (68.8-337.7)	325.1 (192.9-457.4)	
Модель многофакторной стандартизации ⁴	1.00 (Ref)	1.18 (0.97-1.43)	1.10 (0.79-1.54)	1.52 (1.21-1.92)	0,001
NHS – 06/1992 – 05/1996					
Случаи/человеко-лет	300/117,646	315/117,828	76/19,359	138/32,935	
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	255.0 (188.2-321.8)	249.8 (178.6-321.0)	365.7 (169.3-562.1)	361.5 (209.4-513.7)	
Модель многофакторной стандартизации ⁴	1.00 (Ref)	1.03 (0.87-1.20)	1.29 (1.00-1.66)	1.15 (0.93 - 1.41)	0,06
NHS – 06/1996 – 05/2000					
Случаи/человеко-лет	420/114,057	478/114,120	94/18,592	191/31,454	
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	368.2 (285.9-450.6)	409.6 (322.5-496.6)	473.5 (234.0-712.9)	490,0 (339.4-706.5)	
Модель многофакторной стандартизации ⁴	1.00 (Ref)	1.12 (0.98 -1.28)	1.16 (0.93 - 1.46)	1.21 (1.02-1.44)	0,03
NHS – 06/2000 – 05/2004					
Случаи/человеко-лет	604/108,982	662/108,974	125/17,559	262/29,444	
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	554.2 (447.3-661.1)	562.8 (485.4-704.5)	821.4 (418.9-1,223.8)	516.0 (531.5-1,004.7)	
Модель многофакторной стандартизации ⁴	1.00 (Ref)	1.07 (0.95 -1.19)	1.09 (0.90-1.32)	1.24 (1.07-1.43)	0,008
NHS – 06/2004 – 05/2008					
Случаи/человеко-лет	982/101,740	968/101,644	194/16,118	347/26,677	

Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	965.2 (825.2-1,105.2)	936.2 (796.8-1,075.6)	1158.5 (777.8-1,539.2)	1189.6 (894.6-1,484.6)	
Модель многофакторной стандартизации ⁴	1.00 (Ref)	0.97 (0.88 -1.06)	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.24)	0,07
NHS – 06/2008 – 05/2012					
Случаи/человеко-лет	238/92,690	206/92,587	36/14,380	75/23,424	
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	256.8 (184.9-328.7)	219.9 (154.3-285.5)	247.2 (65.8-425.2)	306.3 (148.77-463.8)	
Модель многофакторной стандартизации ⁴	1.00 (Ref)	0.85 (0.70-1.03)	0.88 (0.62-1.26)	1.04 (0.80-1.35)	0,94

Сноски: ¹ Оценивалось в 1988г в NHS и в 1989г в NHS2. ² Основывалось на среднем значении категории, кроме ≥ 10 лет, для которой априори установлено 10 лет. ³ Частота и 95 % доверительный интервал стандартизированы по распределению возраста женщин, сообщивших об отсутствии работы в сменном графике в каждой отдельной когорте. ⁴ Стандартизированная по нескольким факторам модель включала возраст, физическую активность (MET-часы в неделю в квинтилях), диету (альтернативный индекс здорового питания в квинтилях [АНЕИ], автор Chiuve et al., 2012), употребление алкоголя (нет, 0,1-5, 5.1-10,10.1-20,>20 г/день), пачка-дни курения (постоянного), анамнез родителей по ИМ до 60 лет (да или нет), детей (нет, 1,2 или ≥ 3 детей), статус менопаузы (пре- или пост-), постменопаузальная гормональная терапия (в анамнезе, никогда или пременопаузальная), прием поливитаминов (да или нет), прием ацетоминифена (да или нет), прием НПВС (да или нет) и аспирина (да или нет), ИМТ (<25, 25-29.9, 30-34.9 или ≥ 35), гипертония (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет), диабет (да или нет), раса (белые, черные или другие), уровень образования мужей (выше диплома высшей школы, степень колледжа, средняя школа или аналог).

Электронная таблица 2. Время после окончания работы в сменном графике и риск ИБС в NHS2.

Время после окончания работы в сменном графике в NHS2	Никогда	Текущее	<12 лет	12-24 лет	>24 лет	p для тренда ¹
Случаи/человеко-лет	869/770,771	469/337,910	694/501,512	930/706,800	540/331,370	
Частота ² на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	111.3 (92.2-130.5)	194.9 (141.4-248.4)	292.4 (232.9-351.9)	126.1 (104.3-147.8)	76.9 (63.8-90,0)	
Модель, стандартизованная по возрасту (HR, 95 %CI)	1.00 (Ref)	1.76 (1.57-1.98)	1.52 (1.37-1.68)	1.21 (1.10-1.33)	0.96 (0.86-1.07)	<0,001
Модель многофакторной стандартизации ³	1.00 (Ref)	1.38 (1.20-1.57)	1.25 (1.11-1.41)	1.13 (1.02-1.25)	0.97 (0.86-1.09)	<0,001

Сноски: ¹ Только для работавших в сменном графике; основывалось на среднем значении категорий времени после окончания работы в сменном графике, где верхняя категория была >24 года, для которой априори установлено 24 года. ² Частота и доверительный интервал стандартизированы по распределению возраста женщин, сообщивших об отсутствии работы в сменном графике в каждой отдельной когорте. ³ Стандартизированная по нескольким факторам модель включала возраст, физическую активность (MET-часы в неделю в квинтилях), диету (альтернативный индекс здорового питания в квинтилях), употребление алкоголя (нет, 0,1-5, 5.1-10,10.1-20,>20 г/день), пачка-дни курения (постоянного), анамнез родителей по ИМ до 60 лет (да или нет), детей (нет, 1,2 или ≥ 3 детей), статус менопаузы (пре- или пост-), постменопаузальная гормональная терапия (в анамнезе, никогда или пременопаузальная), прием поливитаминов (да или нет),

прием ацетоминофена (да или нет), прием НПВС (да или нет) и аспирина (да или нет), гипертония (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет), диабет (да или нет), ИМТ (<25, 25-29.9, 30-34.9 или ≥ 35), раса (белые, черные или другие), уровень образования мужей (выше диплома высшей школы, степень колледжа, средняя школа или аналог) и суммарный стаж работы в сменном графике (текущий, в годах).

Электронная таблица 3. Сон и уровень социальной поддержки, как потенциальные факторы воздействия сменного графика на развитие ИБС.

Начальные данные по ротационным ночным сменам ¹	Нет	<5 лет	5-9 лет	10 лет	р для тренда ¹
NHS – 1988-2012 (HR, 95 %CI)					
Модель многофакторной стандартизации ²	1.00 (Ref)	1.02 (0.97-1.08)	1.12 (1.02-1.22)	1.18 (1.10-1.26)	<0,001
+ длительность сна и социальная поддержка	1.00 (Ref)	1.02 (0.97-1.07)	1.12 (1.02-1.22)	1.18 (1.10-1.27)	<0,001
NHS2 (HR, 95 %CI)					
Модель многофакторной стандартизации ²	1.00 (Ref)	1.05 (0.97-1.13)	1.12 (0.99-1.26)	1.15 (1.01-1.32)	0,009
+ длительность сна и социальная поддержка	1.00 (Ref)	1.04 (0.97-1.12)	1.11 (0.98-1.25)	1.14 (0.99-1.30)	0,03
NHS2 – обновление после наблюдения (HR, 95 %CI)					
Модель многофакторной стандартизации ²	1.00 (Ref)	1.12 (1.01-1.24)	1.19 (1.04 - 1.37)	1.27 (1.09-1.48)	<0,001
+ длительность сна и социальная поддержка	1.00 (Ref)	1.11 (1.00-1.22)	1.17 (1.02 - 1.35)	1.23 (1.05-1.43)	0,005

Сноски: ¹Основывалось на среднем значении категории, кроме ≥ 10 лет, для которой априори установлено 10 лет. ²Стандартизированная по нескольким факторам модель включала возраст, физическую активность (MET-часы в неделю в квинтилях), диету (альтернативный индекс здорового питания в квинтилях), употребление алкоголя (нет, 0,1-5, 5.1-10,10.1-20,>20 г/день), пачка-дни курения (постоянного), анамнез родителей по ИМ до 60 лет (да или нет), детей (нет, 1,2 или ≥ 3 детей), статус менопаузы (пре- или пост-), постменопаузальная гормональная терапия (в анамнезе, никогда или пременопаузальная), прием поливитаминов (да или нет), прием ацетоминофена (да или нет), прием НПВС (да или нет) и аспирина (да или нет), гипертония (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет), диабет (да или нет), ИМТ (<25, 25-29.9, 30-34.9 или ≥ 35), раса (белые, черные или другие), уровень образования мужей (выше диплома высшей школы, степень колледжа, средняя школа или аналог).

Электронная таблица 4. Сменный график и риск ИБС, как функция индекса массы тела.

Когорта	Начальные данные по ротационным ночным сменам ¹					
NHS	Нет	<5 лет	5-9 лет	10 лет	р для тренда ²	р для взаимосвязи
Случаи/человеко-лет	1,167/350,150	1,187/345,311	228/49,501	364/73,928		0,05
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	339.3 (288.7-389.8)	342.4 (291.2-393.7)	446.0 (292.7-599.2)	455.1 (329.0-581.3)		
ИМТ< 25 ⁴ кг/м ² (HR, 95 %CI)	1.00 (Ref)	0.99 (0.91-1.07)	1.18 (1.02-1.36)	1.15 (1.02-1.30)	0,004	
Случаи/человеко-лет	855/169,142	856/172,503	163/30,250	373/52,249		
Частота на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	493.5 (407.8-579.1)	475.5 (390.2-560.8)	508.2 (311.0-705.4)	634.4 (458.3-810.6)		
25<ИМТ< 30 ⁴ кг/м ² (HR, 95 %CI)	1.00 (Ref)	0.95 (0.86 - 1.05)	0.98 (0.83 - 1.17)	1.17 (1.03-1.33)	0,02	
Случаи	501/80,431	589/84,819	137/16,700	326/33,996		

Частота на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	639.6 (492.0-787.3)	708.5 (556.0-861.1)	815.2 (446.1-1,184.2)	897.3 (629.2-1,165.3)		
ИМТ $\geq 30^4$ кг/м ² (HR, 95 %CI)	1.00 (Ref)	1.18 (1.04-1.34)	1.20 (0.98 - 1.46)	1.34 (1.15-1.55)	<0,001	
NHS2						
Случаи/человеко-лет	716/720,361	973/913,190	164/145,704	98/77,406		0,06
Частота ³ на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	100.2 (81.4-119.1)	109.0 (91.3-126.7)	112.2 (66.9-157.4)	113.8 (79.7-335.5)		
ИМТ < 25 ⁴ кг/м ² (HR, 95 %CI)	1.00 (Ref)	1.10 (0.99-1.21)	1.07 (0.90-1.27)	1.01 (0.82 - 1.25)	0,53	
Случаи/человеко-лет	270/177,114	339/236,894	75/47,390	71/30,309		
Частота на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	148.8 (203.9-194.7)	140.8 (103.2-178.4)	157.4 (59.5-255.3)	207.6 (79.7-335.5)		
25<ИМТ< 30 ⁴ кг/м ² (HR, 95 %CI)	1.00 (Ref)	0.92 (0.78-1.09)	0.94 (0.72 - 1.22)	1.18 (0.90 - 1.66)	0,47	
Случаи/человеко-лет	238/103,678	350/136,693	106/32,087	92/24,067		
Частота на 100,000 человеко-лет (95 %CI)	219.2 (149.0-289.3)	247.7 (182.0-313.3)	318.1 (164.5-471.7)	348.6 (167.7-529.5)		
ИМТ $\geq 30^4$ кг/м ² (HR, 95 %CI)	1.00 (Ref)	1.14 (0.96-1.35)	1.37 (1.08 - 1.74)	1.37 (1.06 - 1.76)	0,002	

Сноски: ¹ Оценивалось в 1988г в NHS и в 1989г в NHS2. ²Основывалось на среднем значении категории, кроме ≥ 10 лет, для которой априори установлено 10 лет. ³ Частота и 95 % доверительный интервал стандартизованы по распределению возраста женщин, сообщивших об отсутствии работы в сменном графике в каждой отдельной когорте. ⁴Стандартизованная по нескольким факторам модель включала возраст, физическую активность (MET-часы в неделю в квинтилях), диету (альтернативный индекс здорового питания в квинтилях), употребление алкоголя (нет, 0,1-5, 5.1-10,10.1-20,>20 г/день), пачка-дни курения (постоянного), анамнез родителей по ИМ до 60 лет (да или нет), детей (нет, 1,2 или ≥ 3 детей), статус менопаузы (пре- или пост-), постменопаузальная гормональная терапия (в анамнезе, никогда или пременопаузальная), прием поливитаминов (да или нет), прием ацетоминифена (да или нет), прием НПВС (да или нет) и аспирин (да или нет), гипертония (да или нет), гиперхолестеринемия (да или нет), диабет (да или нет), раса (белые, черные или другие), уровень образования мужей (выше диплома высшей школы, степень колледжа, средняя школа или аналог) и ИМТ (в начале, текущий).

Список сокращений

CI – доверительный интервал, CHD – ишемическая болезнь сердца, IR – частота заболеваемости, IQR - межквартильный индекс, HR – относительный риск, MET – метаболический эквивалент задания, NHS – Исследование Здоровья Медсестер [1988-2012], NHS2 – Исследование Здоровья Медсестер 2 [1989-2013], ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Литература

1. Costa G. The impact of shift and night work on health. Appl Ergon. 1996;27(1):9-16.

2. Knutsson A. Shift work and coronary heart disease. *Scand J Soc Med Suppl.* 1989; 44:1-36.
3. Rüger M, Scheer FAJL. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10(4):245-260.
4. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health.* 1999;25(2):85-99.
5. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond).* 2003;53(2):103-108.
6. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, et al. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond).* 2011;61(2):78-89.
7. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 1995;92(11):3178-3182.
8. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345:e4800.
9. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health.* 1997;6(1):49-62.
10. Rose G, Blackburn H. *Cardiovascular Survey Method.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1982.
11. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol.* 1985;122(1):51-65.
12. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr.* 2012;142(6):1009-1018.
13. Kantermann T, Juda M, Vetter C, Roenneberg T. Shift-work research: where do we stand, where should we go? *Sleep Biol Rhythms.* 2010;8(2):95-105.
14. Stevens RG, Hansen J, Costa G, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2011;68(2):154-162.
15. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(5):276-289.
16. Bernstein AB, Hing E, Moss AJ, et al. *Health Care in America: Trends in Utilization.* Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2003.
17. Hoffmann B. A look inside the arteries: moving from event rates to subclinical measures of disease. *Occup Environ Med.* 2015;72(10):687-688.
18. Fujishiro K, Diez Roux AV, et al. Occupational characteristics and the progression of carotid artery intima-media thickness and plaque over 9 years: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Occup Environ Med.* 2015;72(10):690-698.
19. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo K, et al. Shift-work and cardiovascular disease: a population-based 22-year follow-up study. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(5):315-323.
20. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1990;322(13):882-889.
21. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-977.
22. Eckel RH, Krauss RM; AHA Nutrition Committee. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation.* 1998;97(21):2099-2100.
23. Redline S, Foody J. Sleep disturbances: time to join the top 10 potentially modifiable cardiovascular risk factors? *Circulation.* 2011;124(19):2049-2051.
24. Backé EM, Seidler A, Latza U, et al. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85(1):67-79.
25. Standfeld SA, Marmot MG. *Stress and the Heart: Psychosocial Pathways to Coronary Heart Disease.* London, England: BMJ Books; 2002:21-49.

26. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34(1):337-354.
27. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50(3):245-251.
28. Harrington JM. Health effects of shift work and extended hours of work. *Occup Environ Med*. 2001;58(1):68-72.
29. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(2):139-154.
30. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease—pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(2):96-108.
31. Roenneberg T. What is chronotype? *Sleep Biol Rhythms*. 2012;10(2):75-76.
32. Juda M, Vetter C, Roenneberg T. Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythms*. 2013;28(2):141-151.
33. Leclerc A. Shift-work and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(5):285-286.
34. Wolf AM, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Reproducibility and validity of a self-administered physical activity questionnaire. *Int J Epidemiol*. 1994;23(5):991-999.
35. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol*. 1986;123(5):894-900.
36. Jensen MK, Bertoia ML, Cahill LE, et al. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(11):659-672.