ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научное общество по проблемам женского здоровья

Всероссийское научное общество кардиологов

Журнал **«Проблемы женского здоровья»** зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия

Регистрационный номер ПИ №ФС77-40789 от 8 июля 2010 г.

Журнал является рецензируемым изданием

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Периодичность издания 4 раза в год

Установочный тираж 10 000 экз.

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

Учредитель и издатель
ООО «Медиком»

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

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

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

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

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

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

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

Научный редактор
Р.Т. Сайгитов, д.м.н.

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH

Society of women's health problems

Society of cardiology of Russian Federation

Founder
and Publisher

«Medicom»

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

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

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

E-mail: redaktorpjz@
yandex.ru

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

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

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

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

Research Editor
R.T. Saygitov, PhD

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.Г.Глезер, Р.Т.Сайгитов, от имени участников исследования АФИНА
Сахарный диабет у женщин с артериальной гипертензией: характеристика и эффективность антигипертензивной терапии по данным исследования АФИНА 5

Е.Б.Прокофьева, А.Г.Автандилов
Диастолическая функция левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды 16

Н.Т.Гибрадзе, В.А.Замула, Н.А.Черкасова, Л.И.Дворецкий
Приверженность к терапии статином женщин с ИБС: влияние на течение болезни и коррекция факторов риска 21

Р.А.Саидова, З.С.Гусейнова
Значение предгравидарной подготовки в профилактике синдрома потери плода у больных с гиперандрогенией 25

Л.Б.Лазебник, И.А.Ли, В.Н.Дроздов, С.Ю.Сильвестрова
Микробиоценоз кишечника и метаболизм липидов у женщин после гемиколэктомии 31

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Т.Н.Новикова
Новые рекомендации европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий: время перемен 37

Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер
Нарушение мозгового кровообращения у мужчин и женщин: общее и особенности 47

А.И.Инжутова, М.М.Петрова
Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии 59

Н.Ф.Мамедова, М.М.Амирасланова, Е.А.Соснова
Тактика ведения беременных с гиперандрогенией 67

ОБМЕН ОПЫТОМ

В.Н.Федорова, А.В.Дирш, Е.Е.Фаустова, Е.В.Фаустов, Е.С.Быстрова
Изучение воздействия косметических средств на кожу рук акустическим методом 76

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

С.А.Болдуева, О.Ю.Чижова, М.Г.Колесниченко, Н.С.Швец, Е.Л.Беляева, О.Н.Бертова
Нарушения ритма и проводимости сердца при синдроме обструктивного апноэ сна: вопросы диагностики и лечения 80

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 84

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M.G.Glezer, R.T.Saygitov, on behalf of AFINA trial
Diabetes in women with arterial hypertension: characteristics and effectiveness of antihypertensive therapy according to AFINA trial results 5

Ye.B. Prokof'yeva, A.G. Avtandilov
Diastolic function of left ventricle in women with and without arterial hypertension in pre- and postmenopausal periods 16

N.T.Gibradze, V.A. Zamula, N.A.Cherkasova, L.I.Dvoretskiy
Adherence to the treatment with statins in women with IHD: influence on clinical course and correction of risk factors 21

R.A.Saidova, Z.S.Guseynova
Pregravid preparation in prophylaxis of syndrome of fetus loss in patients with hyperandrogenism 25

L.B.Lazebnik, I.A.Li, V.N.Frozdov, S.Yu.Sil'vestrova
Intestinal microbiocenose and lipids metabolism in women after hemicolectomy 31

REVIEWS

T.N.Novikova
New guidelines of European Society of Cardiology for the treatment of atrial fibrillation: the time for change 37

R.T.Saygitov, M.G.Glezer
Stroke in men and women: common and different things 47

A.I.Inzhutova, M.M.Petrova
The role of endothelial dysfunction in development and progression of cardiovascular pathology 59

N.F.Mamedova, M.M.Amiraslanova, Ye.A.Sosoniva
Tactics of management of patients with hyperandrogenism 67

EXCHANGE OF EXPERIENCE

V.N.Fedorova, A.V.Dirsh, Ye.Ye.Faustova, Ye.V.Faustov, Ye.S.Bystrova
Analysis of influence of cosmetics on hand skin with acoustic method 76

CLINICAL CASE

S.A.Bolduyeva, O.Yu.Chizhova, M.G.Kolesnichenko, N.S.Shvets, Ye.L.Belyayeva, O.N.Bertova
Rhythm and cardial conduction disturbance in syndrome of sleep obstructive apnoea: questions of diagnostics and treatment 80

INFORMATION

Letters to the readers 84

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ХАРАТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ АФИНА

Цель исследования: *изучить особенности сочетанного течения артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) у женщин с анализом антигипертензивной эффективности индапамида ретард.* ***Методы:*** *каждый врач включал в исследование 10 женщин с АГ, которым для достижения целевого уровня давления предлагалось добавить индапамид ретард (Арифон ретард). При наличии условий, препятствующих такому изменению терапии, а также у больных с исходно адекватным контролем АД, врач определял тактику антигипертензивного лечения женщин самостоятельно. Эффективность терапии оценивали через 12 недель.* ***Результаты:*** *всего в исследование включено 2862 женщины с АГ, СД был диагностирован в 16% случаев. Женщины с СД, по сравнению с пациентками без этого заболевания, характеризовались худшим профилем факторов кардиоваскулярного риска, чаще получали ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов и статины, характеризовались более высокой приверженностью к лечению АГ. На фоне терапии, включавшей индапамид ретард, у женщин с СД было отмечено дополнительное, по сравнению с произвольной тактикой лечения, снижение АД на 6/3 мм рт. ст., а также снижение частоты вызовов скорой помощи и/или госпитализации – скорректированное отношение шансов составило 0,56 (95% ДИ 0,29–1,09; p = 0,089).* ***Заключение:*** *у женщин с АГ развитие и течение СД ассоциировано с большим числом факторов кардиоваскулярного риска. Использование в терапии женщин с АГ и СД индапамида ретард приводит к большему снижению АД, чем произвольная тактика лечения.*

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертензия, сахарный диабет, факторы риска, индапамид ретард, лечение.

Objective: *to study the peculiarities of combination of arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) in women and to analyze antihypertensive efficacy of indapamide retard.* ***Methods:*** *every doctor treated 10 women with AH. As the target level of blood pressure must be achieved, indapamide retard (Arifon retard) was proposed as a additional drug. In case there are contraindications to such a change of treatment scheme or patient's blood pressure level is controlled properly, the doctor could develop the tactics of treatment by himself. Efficacy of therapy was estimated after 12 weeks.* ***Results:*** *the trial included 2,862 women with AH; DM was diagnosed in 16% of cases. Women with DM had worse profile of cardiovascular risk factors, were treated with ACE inhibitors, ARB II, calcium blockers and statins more frequently, showed better compliance to antihypertensive treatment compared to patients without DM. Treatment with combination of antihypertensive drugs and indapamide retard in women with AH and DM was characterized with additional decrease of blood pressure (6/3 mmHg) and lessening of rate of emergency care and hospitalization compared to patients without DM – corrected odds ratio 0.56 (95% CI 0.29–1.09; p = 0.089).* ***Conclusion:*** *women with AH and DM have many cardiovascular risk factors. Treatment of patients with AH and DM with indapamide retard decreases blood pressure better than unconditioned treatment tactics.*

Key words: women, arterial hypertension, diabetes, risk factors, indapamide retard, treatment.

М.Г.Глезер,
Р.Т.Сайгитов,
от имени участников исследования АФИНА
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Городская клиническая больница № 59, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан Темирсултанович, *д.м.н., врач-кардиолог клинико-экспериментальной лаборатории ГКБ № 59 Департамента здравоохранения г. Москвы*
Адрес: *127473 Москва, ул. Достоевского, д. 31/33,*
e-mail: *sayruslan@mail.ru*

Артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) – часто сочетающиеся заболевания. Известно, например, что высокое артериальное давление (АД) у женщин с СД встречается в 1,7 раза чаще, чем у женщин без СД. У мужчин указанные различия выражены в меньшей степени [1]. Отчасти, эти различия обусловлены возрастными особенностями анализируемых популяций – распространенность АГ среди женщин с СД с возрастом значительно увеличивается, чего не наблюдается в группе мужчин [1].

У женщин с СД, по данным мета-анализа проспективных и перекрестных исследований, величина систолического АД в среднем на 12,5 мм рт. ст. выше, чем у женщин без СД, и на 5 мм рт. ст. выше, чем у мужчин с СД [2]. Эти различия, а также относительно более высокие уровни общего холестерина и триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, определяют высокий риск смерти от сердечно-сосудистых причин женщин с СД 2-го типа, который почти на 50% выше, чем у мужчин с этим заболеванием [2]. Более того, у женщин с АГ развитие СД 2-го типа ассоциировано с трехкратным увеличением риска наступления смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 10 лет по сравнению с та-

ковым у женщин без СД. Это более чем в 2 раза выше, чем у мужчин с АГ и впервые диагностированным СД [3].

Контроль течения АГ, особенно у больных с СД, является трудно решаемой задачей. Эффективность антигипертензивной терапии у женщин с СД изучена недостаточно. По некоторым данным, частота достижения целевого АД у женщин с АГ и СД может быть даже ниже, чем у мужчин с этими заболеваниями, хотя в группе больных без диабета отмечаются прямо противоположные результаты [4]. Современные рекомендации по ведению больных СД не делают акцент на особенностях терапии АГ у женщин. Вместе с тем, указывается на необходимость выбора в качестве препаратов первой линии ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Диуретики предлагается использовать для комбинированной терапии АГ [5], а также в качестве препаратов выбора у больных СД с изолированной систолической АГ [6]. У женщин с АГ особые преимущества применения диуретиков могут быть обусловлены натрий(объем)-зависимым механизмом развития заболевания [7].

Целью настоящего исследования, выполненного в рамках исследования АФИНА, явилось изучение особенностей сочетанного течения АГ и СД у женщин с анализом антигипертензивной эффективности терапии, включавшей индапамид ретард.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование АФИНА было многоцентровым, проспективным в параллельных группах с последовательным включением пациентов.

Место проведения

Исследование проведено при участии 293 врачей амбулаторного звена в 56 городах Российской Федерации.

Участники исследования

Согласно протоколу каждый врач включал в исследование 10 женщин с АГ, последовательно обратившихся в поликлинику за медицинской помощью по любому поводу.

В исследование включали женщин с ранее установленным диагнозом АГ, в возрасте 18 лет и старше, с адекватным знанием языка, используемого для анкетного опроса.

В исследование не включали женщин, имеющих аллергические реакции или другие нежелательные явления, возникавшие на фоне приёма индапамида или тиазидных диуретиков (любой давности), либо при наличии противопоказаний к их приему; симптоматическую АГ; почечную недостаточность, либо стойкое повышение креатинина > 200 мкмоль/л или клиренс креатинина < 60 мл/мин; печеночную недостаточность, либо превышение нормального уровня трансаминаз в 3 и более раза; подагру; сахарный диабет в стадии декомпенсации или уровень глюкозы плазмы крови натощак > 11 ммоль/л; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии; заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся нарушением ее функции (тиреотоксикоз, либо некомпенсированный гипотиреоз); страдающих от алкоголизма и наркомании; перенесших менее чем за 6 месяцев до включения в исследование инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения. Не включали в исследование беременных и кормящих женщин, а также регулярно использующих большие дозы нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов.

Клинические группы и проводимая терапия

На первом визите при наличии высокого АД (⩾ 140/90 или ⩾ 130/80 мм рт. ст. у больных СД) врачу для достижения целевого уровня давления предлагалось добавить индапамид с контролируемым высвобождением (Арифон ретард, Лаборатории Сервье, Франция). При наличии условий, препятствующих такому изменению терапии, а также у больных с исходно адекватным контролем АД, врач определял тактику антигипертензивного лечения женщин самостоятельно. У больных, не достигших целевого уровня АД на любом этапе исследования (< 140/90 или < 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом), к терапии по выбору лечащего врача можно было добавить любой антигипертензивный препарат (из группы блокаторов кальциевых каналов – БКК, ингибиторов АПФ – ИАПФ, β-адреноблокаторов – БАБ, блокаторов рецептора ангиотензина II – БРА II, агонистов имидазолиновых рецепторов). Диуретик в дополнение к уже проводимой терапии можно было назначить женщинам, не включенным в группу Арифона ретард.

Обследование

При включении в исследование и через 90 дней лечения у всех больных (через 30 дней у женщин, включенных в группу индапамида ретард) измерялось офисное АД и число сердечных сокращений (ЧСС), исходно – окружность талии, рост и масса тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = вес (кг)/[рост (м)]^2. Определяли

содержание в крови холестерина и его фракций, триглицеридов, глюкозы, креатинина, мочевины, калия и мочевой кислоты.

При включении в исследование оценивалась эффективность ранее проводимой терапии АГ: врачи определяли ее по 10-бальной шкале, женщины – с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (в обоих случаях максимальной оценке соответствовала более высокая эффективность). Приверженность женщин к ранее проводимому лечению оценивалась на основании их ответа на вопрос о регулярности приема антигипертензивных препаратов. При наличии отрицательного ответа или указании причин нерегулярного приема лекарственных средств приверженность лечению АГ определялась как низкая, и как высокая, если женщина указывала, что принимала антигипертензивные средства регулярно.

Статистический анализ

Числовые данные, полученные после завершения исследования, анализировали с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, осуществлялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. В отдельных случаях описание количественных показателей проводилось с помощью медианы (25;75 процентиля). Разница средних значений в сравниваемых группах представлена вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ). Величину изменения количественного признака корректировали с учетом других показателей. Коррекция проводилась с помощью одномерной общей линейной модели (General Linear Model). Корреляционный анализ количественных признаков выполнен по Пирсону с расчетом коэффициента корреляции (r). Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Для сравнения дискретных величин в независимых группах использован критерий Пирсона χ^2 для частотной таблицы 2×2 с введением поправки на непрерывность (по Йетсу). Анализ ассоциации независимых факторов с зависимой бинарной переменной осуществлялся с помощью логистической регрессии. Поиск независимых предикторов осуществлялся методом пошагового исключения. Связь переменных представлена в виде отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% ДИ. Атрибутивное значение независимых переменных определяли по значению величины χ^2 (Wald), многофакторной модели – по величине «объясненной» регрессионным уравнением дисперсии (R^2 по Найджелкерку). Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика

В исследование были включены 2 862 женщины с АГ. Причина визита на прием к врачу поликлиники была указана для 2 563 (90%) больных, из них высокое АД было причиной обращения 1438 (67%) женщин без СД и 262 (61%; $p = 0,02$) – с СД, сердечно-сосудистое заболевание (в том числе и высокое АД) – 1517 (71%) и 276 (65%) больных соответственно ($p = 0,01$).

Из 2 858 больных СД на момент включения в исследование был диагностирован (определено по записям в индивидуальной карте пациента) у 462 (16%) женщин, из них в 440 (95%) случаях – СД 2-го типа. В 4 случаях наличие либо отсутствие СД врачами отмечено не было (далее не учитывались). Для 366 женщин была известна длительность анамнеза как АГ, так и СД. Медиана длительности АГ составила 10 (6;20) лет, СД – 5 (2;8) лет, разницы указанных значений – 5 (2;12) лет. При этом, у 41 (11%) женщины высокие значения АД были обнаружены уже на фоне диагностированного СД – через 3 (2;8) года, у 29 (8%) – АГ и СД были диагностированы практически одновременно (в пределах 1 года), у 296 (81%) женщин АГ предваряла развитие СД – развитие диабета было зафиксировано через 7 (4;14) лет.

Анализ клинико-анамнестических характеристик женщин, включенных в исследование, показал, что, по сравнению с женщинами без СД, пациентки с диабетом были старше, чаще страдали от ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, хронического заболевания почек и атеросклероза артерий нижних конечностей (*табл. 1*). Кроме того, женщины с СД чаще отмечали отягощенный семейный анамнез (событие у родственников первой степени родства) по инсульту, СД и случаям смерти от сердечно-сосудистых причин, но не инфаркту миокарда.

Артериальное давление

У женщин с СД при включении в исследование уровень систолического АД был выше, чем у женщин без СД, на 3 (95% ДИ 1–5) мм рт. ст., пульсового АД – также на 3 (2–5) мм рт. ст.; уровень диастолического АД в сравниваемых группах не различался (*табл. 2*). При анализе значений АД в анамнезе было установлено, что у женщин с

Таблица 1

Общая характеристика женщин с СД в сравниваемых группах

Характеристика (число больных в группах)	Женщины без СД	Женщины с СД	*p*
Возраст, годы (*n* = 2 388/461)	56±11	60±9	**0,001**
ИМТ, кг/м² (*n* = 2373/459)	29,5±5,2	31,8±5,0	**0,001**
– ⩾ 30 кг/м², абс. (%)	982 (41)	276 (60)	**0,001**
Окружность талии, см (*n* = 2 244/423)	91±13	1854 (83)	**0,001**
– ⩾ 80 см, абс. (%)	96±13	387 (91)	**0,001**
В анамнезе, абс. (%)			
Стенокардия (*n* = 2 387/460)	590 (25)	208 (45)	0,001
ИМ/НС (*n* = 2 395/462)	104 (4)	48 (10)	0,001
Инсульт/ТИА (*n* = 2 395/462)	115 (5)	45 (10)	0,001
ХСН (*n* = 2 395/462)	590 (25)	186 (40)	0,001
Аритмия (*n* = 2 396/461)	279 (12)	71 (15)	0,03
ХОБЛ (*n* = 2 396/462)	108 (5)	18 (4)	0,644
Хроническое заболевание почек (*n* = 2 396/462)	158 (7)	59 (13)	0,001
Хроническое заболевание печени (*n* = 2 396/462)	96 (4)	26 (6)	0,146
Атеросклероз артерий НК (*n* = 2 396/461)	67 (3)	40 (9)	0,001
Тромбофлебит вен НК (*n* = 2 396/462)	234 (10)	50 (11)	0,542
Онкологическое заболевание (*n* = 2 396/462)	54 (2)	12 (3)	0,779
Переломы костей (*n* = 2 395/462)	114 (5)	32 (7)	0,069
Отягощенный семейный анамнез (*n* = 2 391/459)			
– ИМ	571 (24)	116 (25)	0,566
– Инсульт	705 (29)	164 (36)	0,009
– СД	356 (15)	172 (37)	0,001
– Смерть от ССЗ	802 (34)	186 (41)	0,005

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НК – нижние конечности, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

СД уровни максимального и привычного систолического АД, а также систолического АД при хорошем самочувствии были на 12 (10–15), 6 (5–8) и 5 (4–7) мм рт. ст. выше, чем у женщин без СД. Разница средних значений при анализе диастолического АД составила 4 (2–5), 2 (1–3) и 2 (1–2) мм рт. ст., пульсового АД – 9 (7–11), 4 (3–5) и 4 (3–5) мм рт. ст. соответственно. ЧСС при поступлении у женщин в сравниваемых группах не различалась.

Биохимические показатели

Сравнение величины биохимических показателей крови, зафиксированных при включении в исследование, позволил обнаружить, что у женщин с СД, по сравнению с пациентками без СД, были выше значения общего холестерина – на 0,27 ммоль/л (95% ДИ 0,15–0,38), холестерина липопротеинов низкой плотности – на 0,21 ммоль/л (0,00–0,43), триглицеридов – на 0,30 ммоль/л (0,14–0,46) (*табл. 3*). Кроме того, у больных с СД выше были значения уровня глюкозы натощак – на 2,0 (1,9–2,2) ммоль/л, и через 2 часа глюкозотолерантного теста – на 2,5 (2,1–2,9) ммоль/л. У женщин с СД был обнаружен также относительно высокий уровень мочевины – разница средних составила 0,33 ммоль/л (0,13–0,54), но не креатинина. Уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, калия и мочевой кислоты у женщин в сравниваемых группах не различались.

Антигипертензивная терапия

Терапия, проводимая по поводу высокого АД и/или болезни сердца, у женщин с СД была более интенсивной, чем женщин в группе сравнения (*табл. 4*). В частности, больше женщин с СД получали одновременно 2 и более антигипертензивных препарата, а также антиагреганты (главным образом, аспирин) и липидснижающие средства (главным образом, статин). Вместе с тем, следует отметить, что частота примене-

Таблица 2

АД у женщин в анамнезе и при включении в исследование

Показатель (число больных в группах)	Женщины без СД	Женщины с СД	*p*
При включении в исследование, мм рт. ст.			
САД (*n* = 2 290/440)	159 ± 17	162 ± 19	**0,001**
ДАД (*n* = 2 289/439)	95 ± 10	95 ± 10	0,578
ПАД (*n* = 2 289/439)	64 ± 13	67 ± 14	**0,001**
ЧСС (*n* = 2 206/435)	76 ± 9	76 ± 10	0,485
Максимальное в анамнезе			
САД (*n* = 2 351/459)	182 ± 25	194 ± 27	**0,001**
ДАД (*n* = 2 191/426)	104 ± 13	108 ± 15	**0,001**
ПАД (*n* = 2 191/426)	77 ± 19	85 ± 21	**0,001**
Привычное в анамнезе			
САД (*n* = 2 338/456)	134 ± 14	140 ± 14	**0,001**
ДАД (*n* = 2 195/429)	84 ± 9	86 ± 8	**0,001**
ПАД (*n* = 2 195/429)	50 ± 10	54 ± 11	**0,001**
При хорошем самочувствии			
САД (*n* = 2 339/452)	129 ± 12	134 ± 12	**0,001**
ДАД (*n* = 2 197/427)	82 ± 7	83 ± 7	**0,001**
ПАД (*n* = 2 197/427)	47 ± 9	51 ± 10	**0,001**

Примечание. САД/ДАД/ПАД – систолическое/диастолическое/пульсовое АД

ния антиагрегантов и статинов в группе больных с ИБС в сравниваемых группах была одинаковой.

Оценка больными своей приверженности проводимой терапии АГ позволила определить, что нерегулярно (по разным причинам) антигипертензивные препараты принимает каждая четвертая больная. При этом приверженность женщин с СД была выше, чем женщин без этого заболевания (нерегулярно принимает лекарственные средства для лечения АГ 20 и 29% женщин соответственно; $p < 0,001$). Несмотря на более высокую частоту применения антигипертензивных препаратов в группе больных с СД врачи оценили эффективность их предшествующего лечения в той же мере, что и у женщин без СД (5,7 ± 2,3 и 5,5 ± 2,4 баллов; $p = 0,116$). Сами женщины с СД оценили эффективность проводимого ранее лечения чуть ниже, чем женщины в группе сравнения (50 ± 24 и 52 ± 25 баллов; $p = 0,064$). Следует отметить, что корреляция этих оценок (врача и больной) была невысокой ($r = 0,368$; $p < 0,001$) и не зависела от наличия или отсутствия у женщины СД.

Таблица 3

Биохимические показатели у женщин с АГ при включении в исследование

Показатель (число больных в группах)	Женщины без СД	Женщины с СД	*p*
Холестерин, ммоль/л (*n* = 2 093/404)	5,8 ± 1,1	6,1 ± 1,1	**0,001**
ЛПВП, ммоль/л (*n* = 695/143)	1,37 ± 0,47	1,34 ± 0,55	0,545
ЛПНП, ммоль/л (*n* = 762/154)	3,15 ± 1,24	3,36 ± 1,15	**0,05**
Триглицериды, ммоль/л (*n* = 1 031/192)	1,85 ± 0,86	2,15 ± 1,06	**0,001**
Глюкоза натощак, ммоль/л (*n* = 1 954/395)	5,0 ± 0,9	7,0 ± 1,8	**0,001**
Глюкоза через 2 с ГТТ, ммоль/л (*n* = 520/149)	6,2 ± 1,3	8,7 ± 2,3	**0,001**
Креатинин, мкмоль/л (*n* = 1 296/236)	85 ± 36	88 ± 20	0,197
Мочевина, ммоль/л (*n* = 1 251/246)	5,9 ± 1,5	6,2 ± 1,5	**0,002**
Калий, ммоль/л (*n* = 623/137)	4,24 ± 0,66	4,18 ± 0,68	0,323
Мочевая кислота, мкмоль/л (*n* = 2 093/404)	249 ± 93	259 ± 98	0,266

Примечание. ЛПВП/ЛПНП – холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности, ГТТ – глюкозотолератный тест с пероральной нагрузкой 75 г глюкозы.

Таблица 4

Терапия высокого АД и/или болезни сердца у женщин с АГ при включении в исследование

Препараты	Женщины без СД, абс. (%) (*n* = 2 396)	Женщины с СД, абс. (%) (*n* = 462)	*p*
Фиксированная комбинация	286 (12)	63 (14)	0,345
Ингибиторы АПФ	1555 (65)	360 (78)	**0,001**
Диуретики	890 (37)	199 (43)	**0,019**
β-адреноблокаторы	780 (33)	183 (40)	**0,004**
Блокаторы кальциевых каналов	474 (20)	145 (31)	**0,001**
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	130 (5)	37 (8)	**0,04**
Ранее не лечились	263 (11)	15 (3)	**0,001**
1 препарат	881 (37)	124 (27)	**0,001**
2 препарата	856 (36)	189 (41)	**0,039**
⩾ 3 препарата	396 (17)	134 (29)	**0,001**
Аспирин	531 (22)	157 (34)	**0,001**
больные с ИБС	257 (44)	102 (49)	0,199
Липидснижающие средства	304 (13)	106 (23)	**0,001**
больные с ИБС	153 (26)	62 (30)	0,321

Обращение за медицинской помощью до начала исследования

В настоящем исследовании изучалась частота обращения женщин с АГ за медицинской помощью (в поликлинику, вызов скорой помощи, госпитализации) по поводу высокого АД и/или болезни сердца в течение 3 месяцев, предшествовавших началу исследования. Было установлено, что в течение указанного срока в поликлинику обратились 1582 (66%) женщин без СД и 328 (72%; $p = 0{,}027$) женщин с СД, вызывали скорую помощь – 339 (14%) и 98 (21%; $p < 0{,}001$) женщин, госпитализировались – 169 (7%) и 49 (11%; $p = 0{,}012$) женщин соответственно.

Факторы, ассоциированные с наличием СД

Многофакторный анализ, выполненный с помощью бинарной логистической регрессии, показал, что различия женщин в сравниваемых группах определялись, главным образом, более высокой частотой семейных случаев СД, величиной ИМТ, возрастом и уровнем привычного систолического АД (*табл. 5*). Кроме того, независимыми факторами, ассоциированными с наличием СД, были хроническое заболевание почек, стенокардия, атеросклероз артерий нижних конечностей. Поправка на все учтенные в настоящем исследовании клинико-анамнестические показатели позволила также установить, что женщинам с СД чаще назначали ингибиторы РААС, блокаторы кальциевых каналов и статины. Важно подчеркнуть, что женщины с СД были более привержены к терапии АГ, чем женщины без СД. Атрибутивное значение (R^2) всех независимых признаков, ассоциированных с наличием СД, было равно 20%.

Антигипертензивная эффективность Арифона ретард у женщин с СД

Лечение, включавшее в соответствии с протоколом исследования Арифон ретард, продемонстрировало большее снижение АД, чем произвольная тактика лечения (врач планировал лечение самостоятельно) (*табл. 6*). Однако следовало учесть, что женщины в сравниваемых группах различались по исходному уровню систолического и диастолического АД. Поправка (выполнена с помощью одномерной общей линейной модели) с учетом этих показателей, а также возраста, приверженности к лечению АГ, оценки врачом эффективности лечения АГ, проводимого до начала исследования, а также принимаемых исходно и в ходе исследования антигипертензивных препаратов (диуретики не учитывались) показала, что величина снижения систолического, диастолического и пульсового АД в группе женщин с СД, получавших Арифон ретард, превышала аналогичный показатель в группе произвольной тактики лечения на 6 (95% ДИ 3–8), 3 (1–4) и 3 (1–5) мм рт. ст. соответственно. При анализе величины снижения АД у женщин, получавших диуретик в течение всего исследования (58% в группе сравнения и 98% – в группе индапамида ретард), статистически значимых различий обнаружено не было ($p = 0{,}101/0{,}334/0{,}189$ соответственно).

Обращения женщин с СД за медицинской помощью в ходе исследования

В течение всего периода исследования (12 недель) скорую помощь по поводу высокого АД и/или болезни сердца хотя бы раз вызывали 29

Таблица 5

Независимые признаки, ассоциированные с наличием СД у женщин с АГ

Показатель	Wald χ^2	ОШ (95% ДИ)	*p*
Отягощенный семейный анамнез по СД	103,175	3,44 (2,71–4,37)	0,001
ИМТ	41,107	1,073 (1,050–1,096)	0,001
Возраст	20,270	1,028 (1,016–1,040)	0,001
Применение ИАПФ	13,867	1,73 (1,30–2,31)	0,001
Привычное САД	11,490	1,014 (1,006–1,022)	0,001
Низкая приверженность лечению АГ	10,416	0,65 (0,50–0,84)	0,001
Хроническое заболевание почек	8,252	1,69 (1,18–2,41)	0,004
Стенокардия в анамнезе	6,331	1,38 (1,07–1,77)	0,012
Применение БРА II	5,097	1,72 (1,07–2,74)	0,024
Применение статина	4,806	1,37 (1,03–1,80)	0,028
Применение БКК	4,181	1,30 (1,01–1,67)	0,041
Атеросклероз артерий НК	3,878	1,58 (1,00–2,49)	0,049

Примечание. В итоговом анализе были учтены данные 2 295 (96%) из 2 396 женщин без СД и 447 (97%) из 462 – с СД. При проведении регрессионного анализа биохимические показатели не учитывались из-за большого числа пропущенных значений.

Таблица 6

Изменение гемодинамических показателей (АД и ЧСС) на фоне 12-недельной антигипертензивной терапии женщин с СД

Показатель	Произвольная тактика лечения	Арифон ретард	*p*
Систолическое АД			
Исходно (*n* = 244/193)	160 ± 20	165 ± 15	**0,007**
Через 12 нед (*n* = 222/182)	139 ± 14	136 ± 13	**0,02**
Δ, мм рт. ст. (*n* = 220/177)	−21 ± 18	−30 ± 16	**0,001**
Δ, %	−12,4 ± 9,8	−17,7 ± 8,3	**0,001**
Диастолическое АД			
Исходно (*n* = 243/193)	94 ± 10	96 ± 9	**0,002**
Через 12 нед (*n* = 222/182)	84 ± 8	82 ± 8	**0,048**
Δ, мм рт. ст. (*n* = 219/177)	−9 ± 10	−15 ± 9	**0,001**
Δ, %	−9,3 ± 9,8	−14,6 ± 9,0	**0,001**
Пульсовое АД			
Исходно (*n* = 243/193)	67 ± 14	68 ± 13	0,174
Через 12 нед (*n* = 222/182)	55 ± 12	53 ± 10	0,126
Δ, мм рт. ст. (*n* = 219/177)	−12 ± 13	−15 ± 13	**0,004**
Δ, %	−15,4 ± 17,3	−20,8 ± 15,8	**0,001**
ЧСС			
Исходно (*n* = 238/193)	76 ± 10	76 ± 10	0,696
Через 12 нед (*n* = 212/177)	72 ± 8	71 ± 6	**0,016**
Δ, уд/мин (*n* = 220/177)	−4 ± 8	−5 ± 8	0,233
Δ, %	−4,5 ± 9,4	−5,6 ± 9,4	0,275

Примечание. При анализе не учитывались данные женщин с СД (*n* = 6), у которых на момент начала исследования было зафиксировано нормальное АД (< 130/80 мм рт. ст.)

(11,6%) женщин с СД из группы произвольной тактики лечения и 16 (7,8%) – из группы Арифона ретард ($p = 0,240$). Госпитализировались по этим же причинам 12 (4,8%) и 7 (3,4%; $p = 0,625$) женщин, соответственно. Любое обращение за медицинской помощью по экстренным показаниям, а также развитие тяжелого сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, инсульт) в течение 12 недель в сравниваемых группах было зафиксировано в 37 (14,8%) и 21 (10,3%; $p = 0,197$) случае. При поправке с учетом возраста, приверженности к лечению АГ, оценки эффективности лечения АГ, а также лечения до и вовремя исследования (подробно см. выше) риск (ОШ) обращения женщин с СД за экстренной медицинской помощью на фоне приема индапамида ретард составил 0,56 (95% ДИ 0,29–1,09; $p = 0,089$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных пациенток, включенных в исследование АФИНА, продемонстрировал, что у почти 80% женщин с СД заболевание развивается на фоне высоких значений АД. Возможно доля таких женщин еще больше, т.к. ранее нами было отмечено, что между первыми эпизодами повышения АД и установлением диагноза заболевания проходит около 2 лет [8]. С другой стороны, у значительного числа женщин течение СД долгое время остается бессимптомным и, соответственно, недиагностированным [3]. Поправка с учетом этого фактора показывает, что АГ предшествует развитию СД у 65% больных с впервые выявленным заболеванием (как у женщин, так и мужчин) [3]. По нашим данным после обнаружения стойкого повышения АД диагноз СД устанавливается в среднем через 7 лет и почти у 25% женщин – в первые 3 года после диагностирования АГ. Это наблюдение еще раз ставит вопрос о необходимости и периодичности проведения скрининга на СД среди больных с АГ.

В соответствии с рекомендациями экспертов Американской диабетической ассоциации (2010) скрининг на наличие СД у больных с АГ необходимо проводить при наличии избыточной массы тела (⩾ 25 кг/м^2), а также у лиц старше 45 лет с периодичностью (при нормальном уровне глюкозы при последнем тестировании) в 3 года [9]. Однако вопрос о периодичности проведения скрининга нельзя считать окончательно решенным, так как по данным нескольких исследований впервые выявленный диабет может «реализовать» ассоциированный с заболеванием риск смерти уже в течение ближайших 2 лет [10–12]. Отражением этого риска является и тот факт, что по данным исследования АФИНА у женщин без СД в анамнезе, но с уровнем глюкозы крови натощак ⩾ 7,0 ммоль/л при включении в исследование риск обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям (вызов скорой помощи и/или госпитализация) в течение 3 месяцев был выше, чем у женщин без гипергликемии (частота события 21,1 и 6,7% соответственно) – ОШ с поправкой на возраст, исходный уровень систолического АД и наличие в анамнезе стенокардии напряжения составило 3,49 (95% ДИ 1,04–11,69).

Может ли высокий риск смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с впервые выявленным СД быть снижен с помощью антигипертензивной терапии и, причем, в сжатые сроки? Результаты исследования ALLHAT свидетельствуют о том, что этот эффект у больных с АГ и впервые выявленным СД может быть достигнут уже в течение первых 3 лет терапии, включавшей диуретик (хлорталидон) или блокатор кальциевых каналов (амлодипин), но не ингибитор АПФ (лизиноприл) [13]. И это несмотря на относительно большее число антигипертензивных препаратов, которые получали больные в группе с ингибитором АПФ [14]. Эффективность (снижение риска смерти, инсульта и микрососудистых осложнений) интенсивного снижения АД (целевой уровень < 150/85 по сравнению с < 180/105 мм рт. ст.) у больных СД с небольшим по длительности (~2,5 лет) анамнезом заболевания была продемонстрирована в исследовании UKPDS [15]. Эффект статистически был подтвержден в среднем через 8 лет лечения, хотя визуально расхождение линий Каплана-Мейера при анализе доли больных с клиническим событием (смерть, ИМ, инсульт и др.), отмечалась уже через 1–3 года после начала лечения.

Эффективность антигипертензивной терапии у больных с длительным анамнезом СД не вызывает сомнений. При этом разные экспертные группы подчеркивают, что в терапии больных СД определяющим является не специфические (органопротективные) свойства антигипертензивных препаратов отдельных классов (например, ингибиторов АПФ), а величина снижения АД [16, 17]. Вместе с тем, в ряде рекомендаций эксперты сходятся во мнении о том, что препаратами первой линии лечения у больных СД являются именно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [9, 18]. Однако, по мнению американских коллег (JNC 7, 2003), вопрос о выборе препарата для снижения АД у больных СД остается дискуссионным и вместе с тем, в значительной мере, теоретическим, так как большинство больных СД нуждаются в комбинированной терапии АГ, включающей два и более антигипертензивных средства [19]. Боле того, американские эксперты указывают на преимущества применения тиазидоподобных диуретиков у больных СД как в виде монотерапии, так и в комбинированном режиме. Данная рекомендация впоследствии была подтверждена результатами исследования ALLHAT, согласно которым стартовая терапия тиазидоподобным диуретиком у больных СД 2-го типа как минимум не уступает по эффективности блокатору кальциевого канала и ингибитору АПФ [14].

В исследовании АФИНА было отмечено, что применение диуретика у всех женщин с СД в сравнении с произвольным его назначением (применяли 58% женщин этой группы) позволяет добиться не только дополнительного снижения АД (на 6/3 мм рт. ст.), но и, возможно, снизить частоту обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям. И хотя этот результат не был подтвержден статистически (p = 0,089), точно такое же по величине снижение риска этих событий было зафиксировано на фоне применения Арифона ретард в группе женщин без СД – ОШ 0,57 (95% ДИ 0,38–0,86; p = 0,007). Отсутствие статистически значимого результата в группе больных СД было, очевидно, связано с небольшой выборкой и, соответственно, недостаточной мощностью использованных статистических критериев.

Следует отметить, что сравнение характеристик больных с СД и без этого заболевания показало, что женщины с СД характеризовались худшим профилем известных факторов кардиоваскулярного риска (были старше, чаще страдали от сердечно-сосудистых заболеваний, имели более высокие значения АД, холестерина, мочевины и, естественно, глюкозы). Вместе с тем, многофакторный анализ позволил выделить 12 независимых факторов, определяющих различие женщин с СД и без этого заболевания. Все эти факторы условно могут быть сгруппированы следующим образом:

- факторы, ассоциированные с развитием СД (наследственная предрасположенность, высокий ИМТ, возраст);
- состояния, развивающиеся вследствие СД (более высокое АД, хроническое заболевание почек, стенокардия напряжения, атеросклероз артерий нижних конечностей) или обусловленные СД (высокая приверженность к проводимой терапии);
- факторы, отражающие особенности лечения АГ у больных СД (более частое, чем у женщин без СД, применение в лечении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов и статинов).

Полученный результат свидетельствует, что прямое сравнение эффективности лечения больных с СД и без этого заболевания может быть не совсем корректным. Так, например, по данным мета-анализа индивидуальных данных 4 контролируемых исследований было показано, что диуретики снижают риск развития инсульта у больных СД в той же степени, что и у больных без СД

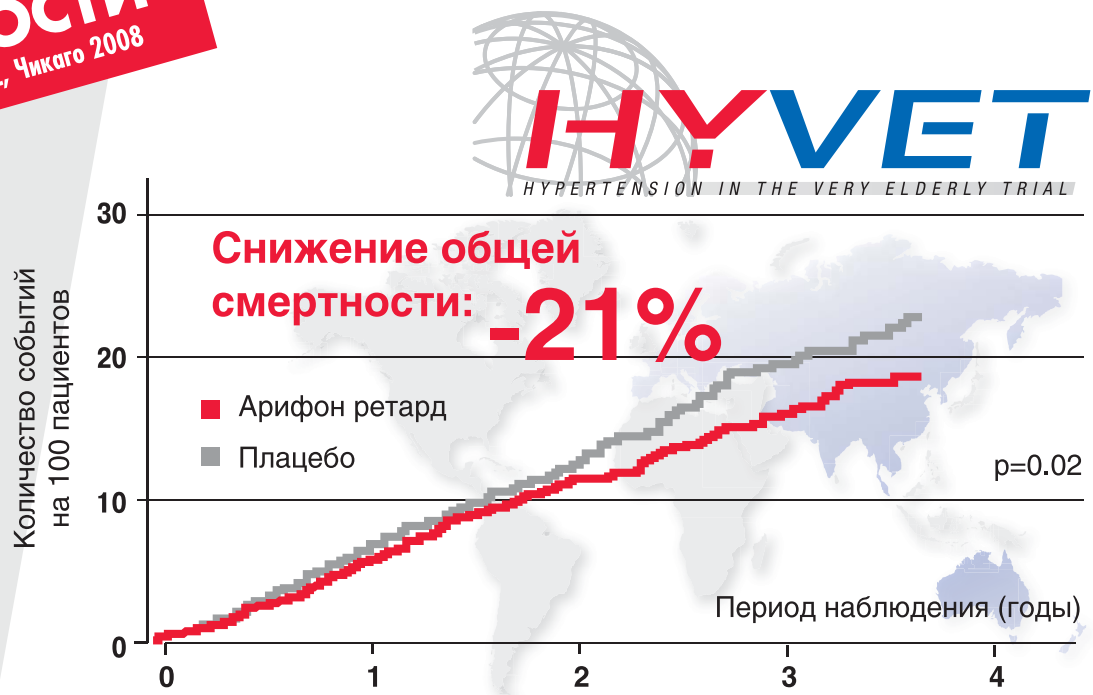
Эталонный диуретик для лечения артериальной гипертензии

АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 мг – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

НОВОСТИ
Конгресс ACC, Чикаго 2008



- ***Снижение сердечно-сосудистой смертности на 27%[1]***
- ***Снижение риска фатального инсульта на 39%[1]***
- ***Снижение сердечной недостаточности на 64%[1]***

Профессор Булпитт: “ ...такое лечение может значительно уменьшить для пациентов риск умереть или получить инсульт...”

1. Becket N.S., et al. N Engl J Med. 2008; 358. 10. 1056/NEJMoa0801369.

SERVIER

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.
Регистрационный номер ПN 015249/01 от 08.07.2008

[20]. Однако снижение риска смерти от любой причины и событий, связанных с ИБС, не было статистически значимым. И это притом, что величина риска была скорректирована с учетом возраста, пола, наличия привычки курения, исходного систолического АД, ЧСС, ИМТ, указания в анамнезе на перенесенные инсульт и ИМ, уровня холестерина, мочевой кислоты, клиренса креатинина. По нашим данным, различия между больными с СД и без СД перечисленные переменные объясняют не полностью. Более того, использование более широкого списка независимых факторов, ассоциированных с наличием СД, по нашим данным объясняла имеющиеся различия только на 20% (величина R^2). Таким образом, нельзя исключать того, что более полная коррекция величины риска эти различия в величине эффекта антигипертензивной терапии у больных СД существенно изменила.

Следует отметить, что практическая ценность сопоставления эффективности антигипертензивной терапии больных с СД и без СД не столь очевидна. Принципиально другое – изменяет ли антигипертензивная терапия прогноз и качество жизни у больных СД по сравнению с такими же больными, но не получающими аналогичное лечение. Как уже отмечалось выше, имеющиеся данные позволяют считать, что терапия больных АГ как с впервые диагностированным СД, так и СД с длительным анамнезом, снижает риск тяжелых сердечно-сосудистых событий. Благоприятный эффект наблюдается уже в первые годы лечения, а при учете суррогатных точек (снижение частоты обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям на фоне терапии индапамидом ретард) – уже в первые 3 месяца терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у женщин с АГ развитие и течение СД ассоциировано с большим числом факторов кардиоваскулярного риска. Использование в терапии женщин с АГ и СД Арифона ретард приводит к большему снижению АД, чем произвольная тактика лечения. Этот эффект достигнут на фоне широкого применения антигипертензивных препаратов, рекомендованных в качестве первой линии лечения больных с АГ и СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Women with diabetes: quality of health care, 2004–2005. Доступно на http://ahrq.hhs.gov
2. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006; 332(7533): 73–8.
3. Hu G., DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia 2003; 46(5): 608–17.
4. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективность лечения артериальной гипертонии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья 2008;3(4):5–13.
5. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care.2007;30:162–72.
6. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2--therapy. Can J Cardiol. 2009;25(5):287–98.
7. Hurwitz S, Fisher ND, Ferri C, et al. Controlled analysis of blood pressure sensitivity to sodium intake: interactions with hypertension type. J Hypertens. 2003;21(5):951–9.
8. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертония у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья. 2009. 4(1): 5–17.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. Diabetes Care. 2010;33 Suppl 1: 11–61.
10. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension. 2004;43(5):963–9.
11. Smith NL, Barzilay JI, Kronmal R, et al. New-onset diabetes and risk of all-cause and cardiovascular mortality: the Cardiovascular Health Study. Diabetes Care. 2006; 29(9): 2012–7.
12. Barnett KN, Ogston SA, McMurdo ME et al. A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with Type 2 diabetes in Tayside, Scotland. Diabet Med. 2010;27(10):1124–9.
13. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2006;166(20):2191–201.
14. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2005;165(12):1401–9.

15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317(7160): 703–13.
16. Turnbull F., Neal B., Algert C., et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165(12): 1410–9.
17. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. Health Technol Assess. 2005;9(30):iii-vi, xiii-163.
18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;25(6):1105–87.
19. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560–72.
20. Lievre M., Gueyffier F., Ekbom T., et al. INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and β-blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. Diabetes Care 2000; 23(Suppl. 2): 65–71.

Эффективность ограничения калорийности в сочетании с физическими нагрузками или без них

Дискуссионным остается вопрос о влиянии аэробных физических нагрузок и ожирения на смертность и риск развития различных заболеваний. В настоящем исследовании проверялась гипотеза о влиянии как самостоятельном, так и при сочетании с аэробными нагрузками, ограничения калорийности на метаболические показатели. В исследование были включены 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) с избыточной массой тела (индекс массы тела 27,8 ± 1,8 кг/м^2). Средний возраст пациентов составил 39 ± 6 лет, средняя масса тела – 82 ± 12 кг. Участники исследования были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа – контрольная (обычное питание), 2-я группа – ограничение калорийности (снижение энергетической ценности рациона на 25%), 3-я группа – сочетание ограничения калорийности и аэробных нагрузок (снижение энергетических потерь на 12,5% за счет рациона и на 12,5% за счет физических упражнений). Планирование рациона в первые 12 недель и с 22 по 24 недели проводилось организаторами исследования. В период с 13 по 22 недели пациенты определяли рацион питания самостоятельно, но с учетом рекомендаций по его целевой калорийности. В ходе исследования определялись масса жира, масса висцерального жира, максимальное потребление кислорода (VO2peak), мышечная сила, уровень липидов крови, метаболизм инсулина (чувствительность и секреция), артериальное давление (АД). В результате было показано, что статистически значимое увеличение VO2peak, но не мышечной силы, происходило только в 3-й группе (на 22 ± 5% в сравнении с 7 ± 5% во 2-й и –5 ± 3% – в 1-й группе). Только у пациентов этой группы (но не у пациентов 1-й и 2-й групп) было отмечено также и статистически значимое снижение уровня диастолического АД (–5%), уровня общего холестерина (–9%), ЛПНП (–13%), увеличение чувствительности к инсулину (+66%). Величина снижения массы тела (в среднем –10%), массы жира и массы висцерального жира (–25%), систолического АД (–2%) и повышения ЛПВП (+10%) в группах с ограничением калорийности (2-я и 3-я) была одинаковой. Таким образом, несмотря на сопоставимое снижение массы тела, сочетание ограничения калорийности с аэробными нагрузками позволяет добиться лучшего контроля метаболических показателей и диастолического АД. Полученные данные указывают на необходимость включения в программы по снижению веса физических упражнений.

Источник: *Larson-Meyer D.E., Redman .L, Heilbronn L.K., et al. Caloric restriction with or without exercise: the fitness versus fatness debate. Med Sci Sports Exerc. 2010;42(1):152–9.*

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ НЕЕ В ДО- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ

Изучение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) является важной задачей для предотвращения развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с факторами риска, особенно в период наступления менопаузы. ***Цель исследования:*** *изучить особенности диастолической функции ЛЖ у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в до- и постменопаузальном периоде.* ***Методы:*** *диастолическая функция ЛЖ оценивалась с помощью допплер-эхокардиографии. Группу сравнения составили женщины без АГ (n = 28).* ***Результаты:*** *в исследование была включена 101 женщина с АГ, 36 из которых находились в доменопаузальном периоде и 65 – в постменопаузальном периоде. У пациенток с АГ в доменопаузальном периоде признаки диастолической дисфункции (IVRT > 100 мс, DTE – > 200 мс и/или E/A < 1,0) наблюдались в 25% случаях, а в периоде ранней менопаузы – у 52, в поздней менопаузе – у 76% женщин. В группе сравнения признаки диастолической дисфункции у женщин в доменопаузальном периоде не отмечались, в периоде менопаузы – в 30,8% наблюдений (p < 0,05). Анализ диастолической функции ЛЖ показывает более значимое поражение миокарда у женщин с АГ по сравнению с женщинами без АГ той же возрастной группы.* ***Заключение:*** *период наступления менопаузы является фактором риска развития диастолической дисфункции у женщин как с АГ, так и без нее.*

Ключевые слова: женщины, менопауза, артериальная гипертензия, диастолическая функция, левый желудочек.

The study of diastolic function of left ventricle (LV) is necessary for the prevention of complication of cardiovascular diseases in women with risk factors, especially in menopausal period. ***The objective:*** *to study the peculiarities of LV diastolic function in women with arterial hypertension (AH) in pre- and postmenopausal period.* ***Methods:*** *diastolic function of LV was estimated with Doppler echocardiography. Comparison group included women without AH (n = 28).* ***Results:*** *the study included 101 women with AH, 36 patient in premenopausal period, and 65 – in postmenopausal period. 25% of patients with AH in premenopausal period had symptoms of diastolic disfunction (IVRT > 100 ms, DTE – > 200 ms and/or E/A < 1.0), 52% of patients in early menopause and 76% in late menopause had diastolic disfunction as well. Women from comparison group had no any symptom of diastolic disfunction in premenopausal period, and 30.8% of women in menopausal period had diastolic disfunction (p < 0.05). Analysis of diastolic function of LV showed more significant myocardial lesion in women with AH compared to women without AH of the same age.* ***Conclusion:*** *menopausal period is a risk factor of diastolic disfunction development in women with or without AH.*

Key words: women, menopause, arterial hypertension, diastolic function, left ventricle.

Е.Б.Прокофьева, А.Г.Автандилов

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Прокофьева Екатерина Борисовна, *врач-терапевт Клинико-диагностического центра № 6 г. Москвы*

Адрес: *127540 Москва, Керамический проезд, д. 49Б,*
тел.: *(499) 481-03-10,*
e-mail: *sajeneva@yandex.ru*

В последние годы стало очевидно, что прогноз больных с артериальной гипертензией (АГ) определяется не только уровнем артериального давления (АД), но и в значительной степени вовлеченностью в процесс органов-мишеней [1]. Мужчины и женщины имеют много общих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем у женщин в период постменопаузы появляется дополнительный фактор риска – угасание функции яичников и развитие дефицита женских половых гормонов, прежде всего, эстрогенов, чему сопутствует комплексная вегетативная, гормональная и гуморальная перестройка организма [2, 3]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность АГ у женщин значительно возрастает после наступления менопаузы [4–6].

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) при АГ представляет собой его структурно-геометрические изменения на фоне гипертрофии миокарда и дилатации камер сердца, приводящие к нарушениям систолической и диастолической функций [2, 7, 8]. Интерес к проблеме диастолической дисфункции ЛЖ сохраняется и становится все более пристальным, поскольку при минимальной клинической симптоматике у пациентов наблюдается высокий риск осложнений [9].

Известно, что постовариэктомический и постгистерэктомический синдромы, наряду с развитием обменно-эндокринных нарушений [10–11], сопровождаются структурно-функциональными изменениями миокарда ЛЖ [13]. Несмотря на доказанный факт формирования диастолической

дисфункции ЛЖ у женщин в постменопаузе, работ по изучению этой проблемы у женщин с менопаузой практически нет. В то же время своевременная диагностика нарушений систолической функции миокарда и его диастолического расслабления служит маркёром не только хронической сердечной недостаточности, но и позволяет оценивать адекватность корригирующей терапии [14].

Нарушение диастолической функции ЛЖ рассматривается как одно из самых ранних поражений сердца при АГ. Изменение диастолической функции связывают с увеличением содержания в миокарде фиброзной ткани, коллагена и нарушением транспорта ионов кальция, что замедляет релаксацию и ухудшает растяжимость миокарда ЛЖ [15]. Е.В.Шляхто и соавт. показали, что при АГ увеличивается время изометрического расслабления, а также снижаются отношения скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А) [15]. Это указывает на повышение жесткости и снижение эластичности миокарда и приводит к нарушению диастолической функции по I типу.

Убедительных данных о взаимосвязи дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции ЛЖ не получено. В экспериментальной работе на животных было показано, что наличие эндотелиальной дисфункции коронарных артерий ухудшает диастолическое расслабление ЛЖ в условиях умеренной АГ. Высказывалось предположение о том, что данное нарушение может способствовать развитию диастолической дисфункции ЛЖ. Ухудшение диастолической функции ЛЖ на фоне развития эндотелиальной дисфункции было обнаружено также и на примере больных с ишемической болезнью сердца [16]. В этой связи можно предположить, что процессы поражения сердца и сосудов при АГ развиваются параллельно. Нельзя исключить, что имеется тесная взаимосвязь повреждающих механизмов. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для уточнения связей между эндотелиальной дисфункцией и характером поражения сердца при АГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение диастолической функции ЛЖ у женщин с АГ в до- и постменопаузальном периоде.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное исследование с группой контроля.

Место проведения

Исследование проводилось на базе Клинико-диагностического центра № 6 г. Москвы в 2007–2010 гг.

Участники исследования

В исследование включали женщин с АГ без дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска. В числе других критериев включения были:

- длительность анамнеза АГ не менее одного года;
- отсутствие лекарственной терапии на момент включения в исследование.

Диагноз АГ устанавливался на основании данных анамнеза при наличии высокого АД (⩾ 140/90 мм рт. ст.) на момент включения в исследование. Диагноз подтверждался результатами суточного мониторирования АД.

Женщины без АГ в до- и постменопаузальном периоде составили группу сравнения (набор участников в группу осуществлялся в КДЦ № 6).

Естественной менопаузой считалось отсутствие менструаций в течение не менее 12 месяцев с момента последней [2, 11]. Период ранней менопаузы выделяли при отсутствии менструации в течение двух лет, поздний – более двух лет [17].

В исследование не включали женщин пожилого возраста (⩾ 65 лет) с АГ III и IV степени (АД ⩾180 мм рт. ст.), с нарушениями эндокринной функции, повышенным уровнем глюкозы (> 5,2 ммоль/л), ожирением (индекс массы тела ⩾ 30 кг/м^2), при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, привычки курения, тяжелых пороков сердца, выраженной клапанной регургитации, при отсутствии согласия пациентки на обследование.

Допплер-эхокардиографическое исследование

Проведено всем больным на аппарате Vivid 3 Vingmed Technology GE (США) с определением размеров камер сердца: конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР), размера левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу, показателей локальной и глобальной (фракция выброса – ФВ) сократимости. Для определения диастолической функции ЛЖ проводили оценку трансмитрального кровотока с определением соотношения скоростей кровотока в период раннего диастолического наполнения и в момент систолы предсердий (Е/А), времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения (DTE). Признаками нарушения диастолической функции считались увеличение значения IVRT > 100 мс, DTE – > 200 мс и/или уменьшение значения Е/А < 1,0 [18, 19].

Статистический анализ

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представле-

ны в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей в группах проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

В исследование были включены 101 женщина с АГ и 28 женщин без этого заболевания. Анализ результатов исследования проведен в пяти группах. Так, женщины с АГ (основная группа) были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия климактерических проявлений. Первую группу составили 36 женщин без климактерических нарушений в анамнезе. Во вторую группу вошли 65 женщин в периоде менопаузы, которые, в свою очередь, были разделены на две подгруппы в зависимости от давности наступления менопаузы: группа 2А ($n = 32$) – женщины в периоде ранней менопаузы, 2Б ($n = 33$) – пациентки в периоде поздней менопаузы. В группе сравнения, сопоставимой с основной по возрасту, 15 женщин были в доменопаузальном периоде (группа А), 13 – в постменопаузальном периоде (группа В). В связи с тем, что не было выявлено значимых различий между обследуемыми женщинами в раннем и позднем менопаузальном периодах в группе сравнения, их объединили в одну группу В. Исходная клинико-анамнестическая характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в *таблице 1.*

Результаты эхокардиографического исследования

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики показал, что у всех обследуемых сохранялись нормальные размеры камер сердца, у 100% пациенток ФВ превышала 60%. Результаты эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования представлены в *таблице 2.* Из проведенных данных различий линейных размеров камер сердца и толщены стенок, а также сократительной функции миокарда ЛЖ между первой, 2А и 2Б группами выявлено не было. По сравнению с группой сравнения у женщин с АГ отмечались более высокие значения КДР, КСР, диаметра левого предсердия, толщины МЖП в систолу, толщины задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу.

Диастолическая функция ЛЖ

Признаки диастолической дисфункции ЛЖ у пациенток с АГ зарегистрированы во всех трех группах и были наиболее выражены у женщин в периоде поздней менопаузы. Так, если у женщин в доменопаузальный периоде (1-я группа) признаки диастолической дисфункции ЛЖ были выявлены у 9 (25%) больных, то в периоде ранней менопаузы (группа 2А) – в 16 (50%) случаях, в периоде поздней менопаузы (группа 2Б) – у 25 (76%) женщин. Величина показателя Е/А у женщин разного возраста с АГ и без нее представлена на *рис. 1.* В группе сравнения у женщин с нормальным АД усредненное значение показателя Е/А в группе А (до наступления менопаузы) составило 1,56 ± 0,10, в группе В (после наступления менопаузы) – 1,17 ± 0,07 ($p = 0,0006$). И хотя средние значения Е/А находились в пределах нормального диапазона значений, диастолическая дисфункция зафиксирована у 4 (31%) женщин без АГ и ни в одном случае – в группе женщин с сохраненным менструальным циклом ($p < 0,05$).

Усредненные значения DTE и IVRT у женщин с АГ в доменопаузальном периоде не превышали нормальных показателей и составили 196,9 ± 7,76 и 97,3 ± 2,33 мсек, соответственно. В группе ранней менопаузы (2А) значения DTE и IVRT несколько превышали нормальные значения (207,0 ± 10,7 и 102,2 ± 1,99 мсек, соответственно), в группе поздней менопаузы (2Б) среднее значение показателя IVRT достигало 107,7 ± 2,5 мсек и было статистически значимо выше значений показателя у женщин первой группы ($p < 0,05$).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	1-я группа, $n = 36$	2-я группа, $n = 65$	группа А, $n = 15$	группа В, $n = 13$
Возраст, годы	43,0 ± 6,0	53,4 ± 3,7	42,9 ± 8,4	52,5 ± 5,0
ИМТ, кг/м^2	27,4 ± 2,4	28,1 ± 2,7	22,5 ± 3,4	25,3 ± 2,5
Длительность АГ, годы	4,7 ± 2,7	9,5 ± 5,4	–	–
САД за сутки, мм рт. ст.	141,7 ± 14,8	145,5 ± 15,6	–	–
ДАД за сутки, мм рт. ст.	93,1 ± 10,7	94,5 ± 10,3	–	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Данные ЭхоКГ исследования женщин в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа,	2-я группа		Группа сравнения, *n* = 28	
	n = 36	группа 2А, *n* = 32	группа 2Б, *n* = 33	группа А, *n* = 15	группа В, *n* = 13
КДР, см	4,85 ± 0,34*	4,85 ± 0,37**	4,99 ± 0,36***	4,59 ± 0,35*	4,61 ± 0,28**, ***
КСР, см	3,08 ± 0,53	3,12 ± 0,29**	3,05 ± 0,53	2,96 ± 0,28	2,91 ± 0,23**
ЛП, см	3,49 ± 0,25*	3,57 ± 0,34**	3,53 ± 0,35***	3,10 ± 0,23*	3,21 ± 0,20**, ***
ТМЖПд, см	0,99 ± 0,13	1,03 ± 0,19	1,08 ± 0,17	0,87 ± 0,11	0,95 ± 0,08
ТМЖПс, см	1,35 ± 0,19*	1,42 ± 0,20**	1,41 ± 0,19***	1,14 ± 0,11*	1,28 ± 0,15**, ***
ТЗСд, см	0,99 ± 0,13*	1,02 ± 0,17	1,05 ± 0,15***	0,81 ± 0,08*	0,91 ± 0,09***
ТЗСс, см	1,55 ± 0,24*	1,59 ± 0,20**	1,62 ± 0,21***	1,27 ± 0,14*	1,23 ± 0,28**, ***
ФВ, %	65,4 ± 4,3	65,6 ± 4,3	66,4 ± 5,1	65,9 ± 3,0	66,4 ± 2,4
ФУ, %	35,9 ± 3,7	36,2 ± 3,3	37,5 ± 4,3	36,4 ± 2,4	36,8 ± 2,1
Е/А, ед	1,18 ± 0,32[1], *	1,04 ± 0,25[2], **	0,91 ± 0,19[1, 2], ***	1,56 ± 0,36*	1,19 ± 0,29**, ***
DTE, мсек	196,9 ± 46,6	207,0 ± 60,7**	213,6 ± 42,7***	188,1 ± 22,7	190,5 ± 18,2**, ***
IVRT, мсек	97,32 ± 13,9[1], *	102,2 ± 11,3**	107,7 ± 14,2[1], ***	76,5 ± 10,8*	87,3 ± 16,7**, ***

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ, ФУ – фракция укорочения.

* $p < 0,05$ – при сравнении показателей 1-й группы и группы сравнения А; ** $p < 0,05$ – при сравнении группы 2А и группы сравнения В; *** $p < 0,05$ – при сравнении группы 2Б и группы сравнения В; [1] $p < 0,05$ при сравнении 1-й группы и группы 2Б; [2] $p < 0,05$ – при сравнении групп 2А и 2Б.

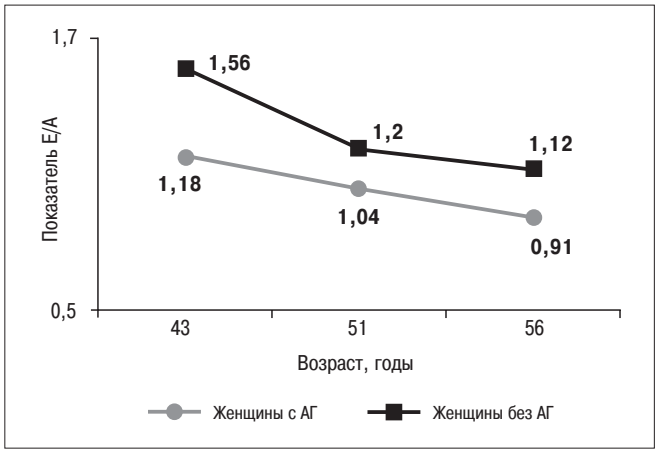


Рисунок 1. Значения показателя Е/А у женщин разного возраста в сравниваемых группах

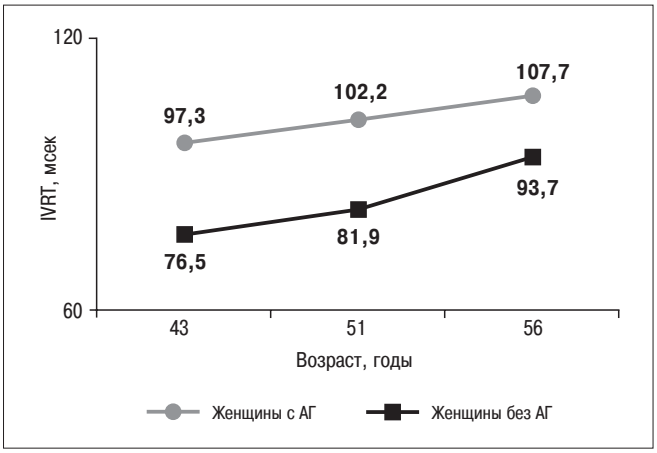


Рисунок 2. Значения показателя IVRT у женщин разного возраста в сравниваемых группах

В группе сравнения показатель времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) достоверно отличается у женщин в периоды до менопаузы (группа А) и постменопаузы (группа В) ($p \geqslant 0,05$). Изменения показателя IVRT у женщин с АГ и без нее в до- и постменопаузальные периоды представлены на *рис. 2.*

ОБСУЖДЕНИЕ

Для успешного лечения АГ необходимо учитывать все факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и развитие поражения миокарда ЛЖ. По мнению некоторых авторов, частота развития осложнений напрямую зависит от степени АГ [20]. В проведенном исследовании был оценен вклад наступления периода менопаузы как самостоятельного фактора риска на диастолическую функцию ЛЖ как у женщин с АГ, так и без нее. При этом больные не отличались по величине АД, и только стаж АГ увеличивался с возрастом.

У женщин с нормальным АД в периоде менопаузы диастолические дисфункции ЛЖ встречались в каждом третьем случае. У 25% женщин с АГ признаки диастолической дисфункции ЛЖ возникают еще до наступления климактерических наруше-

ний. С наступлением периода менопаузы у женщин с АГ отношение раннего и позднего наполнения ЛЖ прогрессивно снижается и достоверно отличается от IIа и I групп больных ($p < 0,05$). Уже у 76% женщин с АГ после двух лет наличия климактерических нарушений имеются признаки диастолической дисфункции ЛЖ.

Значимое увеличение числа женщин с признаками диастолической дисфункции ЛЖ в период поздней менопаузы как в группе женщин с АГ, так и в группе сравнения свидетельствует о нарушении релаксации ЛЖ и связано с нарастающим снижением эластичности миокарда ЛЖ. Снижение показателя Е/А за счет увеличения вклада в наполнение ЛЖ систолы предсердий и повышение временных характеристик IVRT и DTE как у женщин с АГ, так и в группе сравнения свидетельствует о вкладе не только АГ и возраста в развитие диастолической дисфункции ЛЖ, но и непосредственного отрицательного влияния наступления самого периода менопаузы в нарушение процессов релаксации ЛЖ.

Для оценки изменений сердечно-сосудистой системы у женщин как с нормальными цифрами АД, так и с признаками АГ в анамнезе в период наступления климактерических нарушений целесообразно рекомендовать ЭхоКГ исследование сердца для определения размеров камер сердца, показателей толщины стенок, массы миокарда ЛЖ, показателей диастолической функции ЛЖ для определения ранних маркеров патологии сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У трети женщин без АГ в период развития менопаузы наблюдается значимое нарушение диастолической функции в виде снижения отношения скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ (показателя Е/А) и увеличения времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Наличие АГ у женщин усугубляет нарушение диастолической функции ЛЖ, которое становится наиболее значительным в период поздней менопаузы. В результате проведенного исследования оценен вклад наступления периода менопаузы как отдельного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в возрастную инволюционную перестройку сердца у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн. Руководство по артериальной гипертензии. Под. ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой. М.: Медиа-Медика, 2005; 79–94.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 1997; 238–40, 306–12.
3. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. Терапевтический архив 1999; 71(10): 61–5.
4. Mercuro G., Zoncu S., Saiu F., et al. Menopause induce by oophorectomy reveales a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. Maturitas 2004; 47: 131–8.
5. Pines A. Hormone therapy and the cardiovascular system. Maturitas 2002; 43(Suppl.): 3–10.
6. Stimpel M., Zanchetti A.,Walter de Gruyter, Hypertension after menopause. Berlin-New York, 1997.
7. Гороховская Г.Н., Петина М.М., Акатова Е.В. и др. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии 2005; 7(2): 33–8.
8. Staessen J.A., Bieniazewski L., Brosens I., et al. The epidemiology of menopause and its association with cardiovascular disease. In Messerli F (ed): Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors After the Menopause. New York: Marsel Dekker Inc, 1995; 43–78.
9. Габиева Н.Н., Бахшалиев А.Б. Морфофункциональное состояние сердца и особенности патогенеза развития артериальной гипертензии у женщин в период постменопаузы. Врачу-практику 2010; 4(78) VII–VIII.
10. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001; 404–95.
11. Тихомиров А.П., Лубнин Д.М. Эндометриоз: этиопатогенез, диагностика и лечение. Фарматека 2004; 17: 50–6.
12. McKinley J.B., McKinley S.M., Bambilla D.J. Health status and utilization behavior associated with menopause. Am J Epidemiol 1987; 125: 110–21.
13. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардиева Е.Л. и др. Особенности кардиоваскулярных нарушений у женщин после овариэктомии. Кардиология 2007; 10: 65–7.
14. Бобров Л.Л., Шевченко Ю.Л., Обрезан А.Г. Диастолическая функция левого желудочка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
15. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49–55.
16. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза: клиническое значение ее коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2(3): 86–9.
17. Менопаузальный синдром. Под ред. Вихляева Е. М.: Novo Nordisk, 1996.
18. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 2003.
19. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. М.: Видар, 1999; 511.
20. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии. Под. ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа-Медика, 2005: 79–94.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ СТАТИНОМ ЖЕНЩИН С ИБС: ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ И КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Результаты проведенных в последние годы исследований показали, что медикаментозная гиполипидемическая терапия оказывает положительное влияние на течение ИБС, урежая ангинозные приступы, уменьшая частоту ИМ, снижая смертность. ***Цель исследования:*** *изучить влияние приверженности женщин с ИБС к терапии статином на частоту обращений за медицинской помощью и эффективность коррекции факторов риска.* ***Методы:*** *проанализированы 3-летние исходы ИБС у 29 пациенток, которым при выписке из стационара был назначен статин.* ***Результаты:*** *через три года статин продолжали принимать 9 (31%) женщин. В группе женщин, приверженных к длительной терапии статином, отмечалась более низкая частота развития ИМ (11% в сравнении с 55% в группе женщин, прекративших прием статина; p = 0,04), прогрессирования ХСН (22 и 70% соответственно; p = 0,04), более низкие значения систолического (138 ± 6 и 147 ± 4 мм рт. ст.; p = 0,04) и диастолического (82 ± 4 и 96 ± 5 мм рт. ст.; p = 0,035) давления, общего холестерина (4,2 ± 1,4 и 6,5 ± 1,0 ммоль/л; p = 0,035) и гликемии натощак (5,1 ± 1,2 и 6,7 ± 1,0 ммоль/л; p = 0,04).* ***Заключение:*** *приверженность женщин к терапии статином способствует снижению частоты развития ИМ, прогрессирования ХСН, лучшей коррекции основных факторов риска.*

Ключевые слова: женщины, ИБС, статины, лечение, факторы риска.

Results of recent studies showed positive effect of hypolipidemic treatment on clinical course of ischaemic heart disease (IHD), making angina attacks rarer and decreasing incidence of myocardial infarction and mortality. ***The objective*** *was to study an effect of adherence to the treatment with statins in women with IHD on the need in medical aid and correction of risk factors.* ***Methods:*** *3-year outcomes of IHD in 29 women treated with statins after discharge from the hospital were analyzed.* ***Results:*** *9 (31%) women continued treatment with statins after 3 years. Group of women with high adherence to the treatment showed lower incidence of myocardial infarction (11% compared to 55% in women stopped treatment with statins; p = 0.04), progression of chronic heart failure (22% and 70% accordingly; p = 0.04), decreased systolic (138 ± 6 and 147 ± 4 mm Hg; p = 0.04) and diastolic (82 ± 4 and 96 ± 5 mm Hg; p = 0.035) blood pressure, common cholesterol (4.2 ± 1.4 and 6.5 ± 1.0 mmol/l; p = 0.035) and glycemia on an empty stomach (5.1 ± 1.2 and 6.7 ± 1.0 mmol/l; p = 0.04).* ***Conclusion:*** *adherence to the treatment with statins in women results in decrease of incidence of myocardial infarction, progression of chronic heart failure, and better correction of mail risk factors.*

Key words: women, IHD, statins, treatment, risk factors.

Н.Т.Гибрадзе[1], В.А.Замула[1], Н.А.Черкасова[2], Л.И.Дворецкий[2]

[1] Городская клиническая больница № 7, Москва;

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Гибрадзе Нана Тамазиевна, *соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры госпитальной терапии № 2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, врач-кардиолог 20-го кардиологического отделения ГКБ № 7*

Адрес: *154046 Москва, Коломенский проезд, 4,*

e-mail: *nana2001@mail.ru*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из актуальных медико-социальных проблем современности. ИБС остается наиболее частой причиной смерти (до 51%) взрослого населения. В основе заболевания – преимущественно атеросклеротическое поражение артерий коронарного бассейна [1]. В последние годы отмечено увеличение заболеваемости ИБС женщин молодого возраста с сохраненной менструальной функцией, что не укладывается в традиционные представления об ангиопротективных свойствах эстрогенов. Сформировалось понятие «преждевременная ИБС», или, иными словами, ИБС, развившаяся в возрасте до 55 лет [2]. Для женщин с ИБС характерен худший, по сравнению с мужчинами, прогноз для жизни – от первого инфаркта миокарда (ИМ), в том числе и в течение первого года после него, умирают больше женщин, чем мужчин. По данным Американской ассоциации кардиологов, в течение года после подтвержденного ИМ умирают 25% мужчин и 38% женщин [3]. Тем не менее проблеме ИБС у женщин всегда уделялось недостаточно внимания. Известно, например, что женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), мероприятия по вторичной профилактике у женщин менее интенсивные, реже проводятся операции по реваскуляризации коронарных сосудов [4].

Результаты проведенных в последние годы исследований показали, что медикаментозная гиполипидемическая терапия оказывает положительное влияние на течение ИБС, урежая ангинозные приступы, уменьшая частоту ИМ, снижая общую смертность и смертность от ССЗ [5–7]. При этом кли-

ническое улучшение на фоне гиполипидемической терапии наступает гораздо быстрее, чем происходит обратное развитие коронарного атеросклероза [5]. Эффект от лечения наступает не только у лиц с дислипопротеидемией (ДЛП), но и у больных ИБС с нормальным уровнем показателей липидного профиля крови [7].

Применение статинов у женщин снижает риск смерти (от всех причин) на 26%, нефатального ИМ – на 36% и основных неблагоприятных коронарных событий – на 21% [8]. По мнению авторов, терапия статинами у больных с постинфарктным кардиосклерозом приводит к значительному снижению частоты случаев сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ и потребности в новых коронарных вмешательствах. При этом у женщин удается добиться большего снижения риска сердечно-сосудистых событий, чем у мужчин (на 46 и 20%, соответственно) [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния приверженности женщин с ИБС к терапии статином на частоту обращений за медицинской помощью и эффективность коррекции факторов риска.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проходило на базе кардиологических отделений (6, 7 и 20) Городской клинической больницы № 7 г. Москвы. Период проведения исследования – 2005–2008 гг.

Участники исследования

В исследование включали женщин с подтвержденными клиническими и инструментальными исследованиями диагнозом ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз) и давших информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

В исследование не включали пациенток с сопутствующими пороками сердца, острым ИМ, сердечной недостаточностью (СН) III стадии, 3–4 функциональным классом по NYHA, сопутствующей бронхолегочной патологией, анемией.

Клинические группы

Из числа женщин, включенных в исследование, для сравнительного анализа были сформированы две группы:

1) пациентки, которые получали статин в течение всего периода наблюдения (1-я группа);

2) пациентки, которые прекратили прием статина на любом этапе наблюдения (2-я группа).

Исходы ИБС (случаи смерти или нефатальные сердечно-сосудистые события), а также выраженность факторов риска анализировали через три года после включения в исследование.

Обследование

У женщин, включенных в исследование, определяли уровень общего холестерина (ОХС), проводили стандартный 2-часовой глюкозотолерантный тест, измеряли артериальное давление (АД) в динамике. Больные вели специальный дневник, в котором отражались изменения самочувствия, количество визитов к врачу, госпитализаций и результаты лабораторно-инструментального обследования.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Исходные количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. При сравнении числовых параметров использовался *t*-критерий Стьюдента. Сравнение частот встречаемости бинарных признаков проведено с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

В исследование были включены 29 пациенток, которым при выписке из стационара была назначена терапия, включавшая статин. Средний возраст пациенток составил 44,8 ± 4,6 лет. В периоде перименопаузы были 17 (59%) женщин, у всех больных имелась АГ и ДЛП (ОХС > 4,5 ммоль/л, ТГ > 1, 7 ммоль/л, ЛПНП > 2,5 ммоль/л, ЛПВП > 1,3 ммоль/л и/или коэффициент атерогенности > 3,5). ИМ в анамнезе отмечали 7 (24%) пациенток, СД 2 типа был диагностирован у 22 (76%), курили 15 (52%) женщин. В течение трех лет после выписки из стационара статин продолжали принимать 9 (31%) женщин (1-я группа), остальные по различным причинам и в различные сроки прекратили прием статина (2-я группа).

Анализ исходов ИБС

За три года наблюдения в 1-й группе было зарегистрировано 13 ± 7 обращений к врачу (21 ± 8 во 2-й группе; $p = 0,007$) и 4 ± 3 случая госпитализации (во 2-й группе 9 ± 3; $p = 0,02$). Наиболее частыми причинами обращений к врачу поликлиники были повышение АД, прогрессирование стенокардии (учащение приступов стенокардии, усиление интенсивности болевого синдрома), повышение уровня гликемии (у больных с СД), появление или нарастание признаков ХСН и нарушения ритма

сердца (появление тахисистолического варианта мерцательной аритмии). Причинами госпитализаций были гипертонические кризы и ИМ (*табл. 1*).

Анализ факторов риска показал, что у женщин, приверженных к приему статина, были зафиксированы более низкие значения АД (как систолического, так и диастолического), ОХС и глюкозы натощак (*табл. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день есть все основания полагать, что снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при применении статинов оказывается большим, чем того можно было ожидать от изолированного снижения уровня холестерина [10]. В дополнение к позитивному влиянию на показатели липидного спектра статины обладают плейотропными эффектами, такими как увеличение биодоступности NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антитромботическое, мягкое антигипертензивное, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действия, способности к улучшению эластичности артерий и эндотелиальной функции [10]. Дисфункция эндотелия – один из неблагоприятных прогностических факторов при СН, влекущий за собой увеличение частоты госпитализации по причине декомпенсации заболевания, а также смерти вследствие сердечно-сосудистых причин [11]. Таким образом, статины, улучшающие функцию эндотелия путем потенцирования синтеза NO [12], обеспечивают и улучшение прогноза пациенток.

Таблица 1

Структура причин обращения за медицинской помощью за период наблюдения

Причины	1-я группа (n = 9), абс. (%)	2-я группа (n = 20), абс. (%)	p
Амбулаторно			
Повышение АД	5 (56)	9 (45)	0,700
Прогрессирование стенокардии	3 (33)	5 (25)	0,675
Повышение уровня гликемии	2 (22)	4 (20)	1,000
Прогрессирование ХСН	2 (22)	14 (70)	0,040
Нарушения ритма сердца	3 (33)	3 (15)	0,339
Госпитализации			
Гипертонический криз	3 (33)	5 (25)	0,675
Инфаркт миокарда	1 (11)	11 (55)	0,043

Таблица 2

Факторы риска у женщин с разной приверженностью к приему статина

	1-я группа	2-я группа	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	138,2 ± 5,6	147,4 ± 3,9	0,040
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82,4 ± 3,9	96,4 ± 4,8	0,035
ОХС, ммоль/л	4,2 ± 1,4	6,5 ± 1,0	0,035
Глюкоза, ммоль/л	5,1 ± 1,2	6,7 ± 1,0	0,040

В нашем исследовании среди больных, получающих статин, отмечается более низкая частота прогрессирования хронической СН, чем среди больных, прекративших прием статина (22 и 70% соответственно). Известно, что СН характеризуется повышением концентрации маркеров системного воспаления – фактора некроза опухоли и интерлейкинов – являющихся предикторами прогрессирования заболевания и смерти [14, 15]. Вероятно, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты статинов – еще один механизм влияния на исход заболевания. Наконец, статины могут влиять на процесс ремоделирования миокарда путем ингибирования матриксных металлопротеаз, играющих важную роль в прогрессировании СН [16]. Возможно, статины оказывают позитивное влияние и в плане антиаритмического действия. Об этом косвенно свидетельствует тот факт, что у пациентов с опасной для жизни желудочковой аритмией в анамнезе при наличии ИБС и фракции выброса < 40% частота повторной желудочковой аритмии снижается при приеме статинов на 60% [13].

Статины улучшают вазотонические свойства артерий и увеличивают их вазодилатирующую способность и тем самым предотвращают целый каскад жизнеугрожающих событий [17].

В большинстве исследований (Скандинавское исследование, CARE, LIPID, POST-CABG, PS, ACCESS) доказана корреляционная зависимость между снижением в сыворотке уровня ХС ЛПНП и общего ХС и снижение риска возникновения нефатального и фатального повторного инфаркта миокарда [9]. Аналогичные результаты получены нами при наблюдении больных в течение трех лет. Частота ИМ в группе женщин, приверженных к терапии статином, была ниже, чем у женщин в группе сравнения (11 и 55% соответственно; p = 0,04).

Прием статина оказывал влияние не только на частоту развития ИМ, прогрессирования ХСН, но и на степень коррекции основных факторов риска. Так, например, у женщин 1-й группы были за-

фиксированы более низкие значения систолического и диастолического АД, ОХС и гликемии натощак. Последнее представляется настолько же важным, как и снижение уровня ОХС. Как показано в целом ряде исследований, интенсивный контроль гипергликемии уменьшает риск микрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия, но не оказывает такого же положительного влияния на макрососудистые осложнения диабета (инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую смертность) [18]. Вместе с тем в отличие от гипогликемических препаратов применение статинов ассоциируется с положительным эффектом на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом [19]. По данным Американской диабетической ассоциации, у больных сахарным диабетом в сочетании с атеросклерозом и ИБС статины позволяют снизить риск внезапной коронарной смерти и инфаркта миокарда почти на 40% [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приверженность женщин с ИБС к длительной терапии статином невысока: лишь каждая третья пациентка, по данным настоящего исследования, продолжала принимать препарат этой группы в течение трех лет после выписки из стационара. Вместе с тем отмечено, что приверженность к длительной терапии статином ассоциирует с более низкой частотой развития осложнений ИБС, а также коррекцией уровня АД, ОХС и гликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peterson S., Peto V., Rayner M., et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
2. Емельянова Л.А., Цыбулина Е.В., Жаркин А.Ф. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репродуктивной системы для развития атеросклероза и ИБС у женщин детородного возраста. Терапевтический архив 2000; 9: 27–33.
3. Heart diseases and stroke statistics-2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: 25–146.
4. Кинаш Н.И. Особенности инфаркта миокарда у женщин. Автореф. ...дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 7–22.
6. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program adult treatment. Panel-111. Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 720–32.
7. Liebson P.H. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes (PROVE-ITT1MI 22). Compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis (REVERSAL). Prevent Cardiol 2004; 7(3): 138–41.
8. Assman G., Shculte H. The Prospective cardiovascular Munster Study, prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in women with systemic hypertension. Am J Cardiol 2001; 59(14): 9–17.
9. Садовникова И.И., Струтынский А.В. Статины – основное направление профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал 2006; 14(2): 118–21.
10. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. Circulation 2004; 109(23): 39–43.
11. Fischer D., Rossa S., Landmesser U., et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. Eur Heart J 2005; 26: 65–9.
12. Landmesser U., Engberding N., Bahtmann F.H., et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial revascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2004; 110: 933–9.
13. Horwich T., Hamilton M., MacLellan W., Fonarow G. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail 2002; 8: 216–24.
14. Blum M., Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. Annu Rev Med 2001; 52: 15–27.
15. Kapadia S., Dibbs Z., Kurelmeyer K., et al. The role of cytokines in the failing human heart. Cardiol Clin 1998; 16: 645–56.
16. Ducharme A., Frantz S., Aikawa M., et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. J Clin Invest 2000; 106: 55–62.
17. Bellasi A., Raggi P., Merz C.N., Shaw L.J. New insights into ischemic heart disease in women. Cleve Clin J Med 2007; 74(8): 585–94.
18. Шестакова М.В. Комментарии эндокринолога к Рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. Сахарный диабет 2008; 1: 97–9.
19. Petretta M., Costanzo P., Perrone-Filardi P., Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. Int J Cardiol 2008; 3: 23–8.
20. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabet Med 2003; 20(9): 693–702.

ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Гиперандрогения является одной из ведущих причин развития осложнений беременности. Коррекция гиперандрогении позволит восстановить гормональный профиль у женщин до наступления беременности и снизить частоту ее осложнений. ***Цель исследования:*** *изучить течение и исходы беременности у женщин с гиперандрогенией после проведения предгравидарной коррекции гиперандрогенного состояния.* ***Методы:*** *у женщин с гиперандрогенией до наступления беременности и через шесть месяцев после проведения предгравидарной подготовки определяли уровень тестостерона, андростендиона и дигидротестостерона. Предгравидарная подготовка включала применение комбинированных оральных гормональных препаратов, содержащих гестагены (диеногест, дроспиренон). С целью гормональной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла назначались натуральный микронизированный прогестерон и аналог эндогенного прогестерона – дидрогестерон. Для уменьшения проявлений андрогензависимой дермопатии, а также для коррекции гормональных нарушений, проводилась терапия дексаметазоном в дозе 0,125–0,5 мг/сут. Эффективность лечения оценивалась по частоте возникновения осложнений беременности у женщин с гиперандрогенией и беременных без гиперандрогении.* ***Результаты:*** *коррекция гиперандрогенного состояния на этапе предгравидарной подготовки позволила добиться снижения уровня общего тестостерона (с 3,75 ± 0,31 до 2,16 ± 0,24 нмоль/л), свободного тестостерона (с 3,85 ± 0,09 до 1,54 ± 0,07 пг/мл), андростендиона (с 13,2 ± 4,6 до 10,5 ± 2,1 нмоль/л) и дигидротестостерона (с 447,1 ± 11,5 до 182,5 ± 40,6 пг/мл). Достигнутые значения концентрации андрогенов соответствовали их уровню у беременных без гиперандрогении. Частота осложнений I триместра беременности у женщин с гиперандрогенией даже после проведения предгравидарной подготовки была выше, чем у беременных без гиперандрогении (угроза прерывания беременности у 90 и 71% женщин, p = 0,009; токсикоз первой половины беременности у 47 и 21% соответственно, p < 0,01). Вместе с тем в группе пациенток с гиперандрогенией, прошедших предгравидарную подготовку для профилактики синдрома потери плода, не было зафиксировано ни одного случая потери беременности.* ***Заключение:*** *своевременная коррекция гиперандрогении приводит к существенному снижению уровня андрогенов в I триместре беременности и, в итоге, позволяет предупредить развитие синдрома потери плода.*

Ключевые слова: беременные, гиперандрогения, бесплодие, синдром потери плода, профилактика.

Hyperandrogenism is a one of the most significant factors of pregnancy complications. Correction of hyperandrogenism leads to the normalization of women's hormonal profile before pregnancy and decrease of its complications. ***The objective*** *of a study was to evaluate the clinical course and outcomes of pregnancy in women with hyperandrogenism with correction of their hormonal status.* ***Methods:*** *levels of testosterone, androstenediol and dihydrotestosterone were checked in women with hyperandrogenism before pregnancy and after 6 months of pregravid preparation. Pregravid preparation included combined oral hormonal drugs containing gestagens (dienogest, drospirenone). As hormonal support of lutein phase of menstrual cycle was needed, natural micronized progesterone and analogue of endogenous progesterone – dydrogesterone – were administrated. Dexamethasone 0.125-0.5 mg daily was administrated for the stopping of androgen-dependent dermopathy. Effectiveness of a treatment was estimated at a rate of pregnancy complications in women with hyperandrogenism and women without hyperandrogenism.* ***Results:*** *correction of hyperandrogenism during pregravid preparation resulted in decrease of common testosterone (from 3.75 ± 0.31 to 2.16 ± 0.24 nmol/l), free testosterone (from 3.85 ± 0.09 to 1.54 ± 0.07 pg/ml), androstenediol (from 13.2 ± 4.6 to 10.5 ± 2.1 nmol/l) and dihydrotestosterone (from 447.1 ± 11.5 to 182.5 ± 40.6 pg/ml). The levels of androgens corresponded with their levels in pregnant women without hyperandrogenism. The rate of I trimester complications in women with hyperandrogenism experienced pregravid preparation was higher than in women with normal hormonal status (miscarriage threat in 90% and 71% of women, p = 0.009; early gestosis in 47% and 21% correspondingly, p < 0.01). Patients, experienced pregravid preparation for the prophylaxis of syndrome of fetus loss, did not develop any case of miscarriage.* ***Conclusion:*** *timely correction of hyperandrogenism results in significant decrease of androgen's level in I trimester of pregnancy and prevents development of syndrome of fetus loss.*

Key words: pregnant women, hyperandrogenism, infertility, syndrome of fetus loss, prophylaxis.

Р.А.Саидова,
З.С.Гусейнова
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Саидова Равзат Абдулатиповна, *д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова*
Адрес: *119991 Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 1,*
тел.: *(499) 248-05-53,*
e-mail: *saidova.ra@gmail.com*

Среди гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, значительное место занимает гиперандрогения. Это патологическое состояние обусловлено изменением секреции и метаболизма андрогенов. В той или иной степени с гиперандрогенией связаны 46–77% нарушений менструального цикла, 60–74% случаев эндокринного бесплодия и 21–32% – невынашивания беременности [1]. В период гестации в связи с формированием фетоплацентарного комплекса невозможно проведение функциональных проб для выявления скрытых дефектов стероидогенеза и изменений метаболизма стероидов. В этой связи определение источника избыточного синтеза андрогенов у беременных часто представляет определенные трудности [2–4]. Именно поэтому современные подходы к дифференциальной диагностике гиперандрогений предполагают проведение полного обследования и верификации диагноза еще на этапе планирования беременности.

При неклассической врожденной дисфункции коры надпочечников – наиболее частой причины адреналовой гиперандрогении клинические проявления минимальны. Мощным фактором, провоцирующим появление явных признаков гиперандрогении, является наступившая беременность [5, 6]. При этом наступление беременности у женщины с гиперандрогенией любого генеза сопровождается существенным увеличением риска нарушения имплантации плодного яйца, кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, развития истмико-цервикальной недостаточности, а также создаются предпосылки для внутриутробной вирилизации плода женского пола [7–9]. По мнению большинства авторов, своевременная диагностика гиперандрогенной дисфункции репродуктивной системы и патогенетически обоснованная терапия позволяют сократить репродуктивные потери на ранних сроках гестации вследствие гиперандрогенного воздействия на хорион [1, 10, 11]. Учитывая тот факт, что гиперандрогения оказывает существенное негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины и течение беременности, возникает необходимость обследования беременных женщин на наличие гиперандрогении и коррекции имеющихся метаболических нарушений во время подготовки к беременности.

Целью настоящего исследования явилось изучение течения и исходов беременности у женщин с гиперандрогенией после проведения предгравидарной профилактики синдрома потери плода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное наблюдение с группой контроля.

Место проведения

Исследование проведено на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 67 г. Москвы и в Медицинском женском центре г. Москвы в период с 2005 по 2010 г.

Участники исследования

В исследование включали беременных с установленной гиперандрогенией. Критериями гиперандрогении являлись:

– клинические признаки андрогензависимой дермопатии (гирсутизм, акне, себорея, алопеция), возникшие в раннем возрасте или с начала периода полового созревания;

– повышение концентрации общего тестостерона ($T_{общ}$) ⩾ 3,0 нмоль/л, свободного тестостерона ($T_{св}$) ⩾ 2,5 пг/мл, андростендиона ⩾ 10,0 нмоль/л и дигидротестостерона ⩾ 350 пг/мл.

В исследование не включали беременных с выраженными нарушениями функции щитовидной железы, гиперпролактинемией, болезнью Иценко-Кушинга, гормонально-активными андрогенпродуцирующими опухолями яичников и надпочечников, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, приводящими к нарушению гормонального гомеостаза, с патологией системы гемостаза (врожденными или приобретенными формами тромбофилии).

Клинические группы

В настоящем исследовании по результатам гормонального исследования все пациентки были распределены в три клинические группы. Первую группу составили беременные с гиперандрогенией, выявленной еще до наступления беременности. Пациентки этой группы в ходе комплексной предгравидарной подготовки получали, помимо метаболической терапии, патогенетически обоснованную терапию с целью коррекции гиперандрогении, после отмены которой беременность наступила в течение 3–6 месяцев. Во время беременности критериями гиперандрогении считались уровень $T_{общ}$ ⩾ 3,0 нмоль/л и/или отношение $T_{общ}$/эстрадиол (E_2) > 2. Во вторую группу вошли беременные с неразвивающейся беременностью – с невынашиванием беременности в анамнезе в сочетании с гиперандрогенией и не получавшие предгравидарную подготовку. У женщин этой группы признаки гиперандрогении ($T_{общ}$ > 3,0 моль/л и/или отношение $T_{общ}/E_2$ > 2), а также другие гормональные критерии гиперандрогении при исключении прочих причин неразвивающейся беременности, таких как антифосфолипидный синдром, анатомические факторы, генетические мутации эмбриона/плода, во время беременности были выявлены впервые. Третью группу (группу сравнения) составили беременные без гиперандрогении ($T_{общ}$ < 3,0 нмоль/л и/или отношение $T_{общ}/E_2$ ⩽ 2).

Определение гормонального статуса

Определение уровня пептидных (лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, пролактин) и стероидных (E_2, $T_{общ}$, $T_{св}$, андростендион, 17-оксипрогестерон – 17ОНП, дегидроэпиандростерон-сульфат – ДГЭА-С и дигидротестостерон – ДГТ, кортизол) половых гормонов проводилось в лаборатории ИНВИТРО (Москва). Определение концентрации гормонов осуществлялось на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла и в ранние сроки беременности (5–8 неде-

ля гестации). Забор крови для анализа проводили в 8–10 часов утра натощак из локтевой вены. Концентрацию гормонов определяли иммунохемилюминесцентным методом, с использованием реактивов Abbott (США), на автоматическом анализаторе Architect c8000 (США). Кроме определения количественных показателей перечисленных гормонов, рассчитывались качественные показатели, в частности, соотношения ЛГ/ФСГ, $Т_{общ}/Е_2$, $Е_2/Т_{св}$, ДГТ/$Е_2$. Для того, чтобы исключить патологию щитовидной железы, определялся уровень тиреодных гормонов в крови (тиреотропного гормона, свободных фракций $Т_3$ и $Т_4$).

Медицинское вмешательство

С целью коррекции нарушений менструальной и генеративной функций, а также первым этапом стимуляции овуляции (достижение ребаунд-эффекта) при гиперандрогении проводилась терапия комбинированными оральными контрацептивами, содержащими гестагены с доказанным антиандрогенным эффектом: диеногест (Жаннин) и дроспиренон (Джес, Bayer Shering Pharma, Германия). Для гормональной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла назначали натуральный микронизированный прогестерон – Утрожестан 100 мг (Laboratoires BESINS INTERNATIONAL, Франция) в суточной дозе 200–300 мг и аналог эндогенного прогестерона дидрогестерон (Дюфастон, Solvay Pharma, Нидерланды) в режиме 10–14 дней в дозе 10–20 мг/сут. Для уменьшения проявлений андрогензависимой дермопатии, а также для коррекции гормональных нарушений проводилась терапия дексаметазоном в дозе 0,125–0,5 мг/сут, дозировку препарата выбирали индивидуально в зависимости от степени выраженности клинических проявлений гиперандрогении. Результаты лечения оценивались через 3–6 месяцев лечения в циклах до наступления беременности. Также оценивались признаки угрозы прерывания беременности (болевой синдром, наличие тонуса миометрия при УЗИ органов малого таза, кровяные выделения из половых путей).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета программ SPSS 9.0 (SPSS Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Различие количественных показателей оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок и *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

Всего в исследование были включены 119 беременных, из них 1-ю группу составили 73 женщины в возрасте от 21 до 37 лет, 2-ю группу – 12 женщин в возрасте от 24 до 43 лет, 3-ю группу – 34 женщины в возрасте от 20 до 43 лет. Все обследованные нами женщины имели равное социально-экономическое положение и не отмечали вредных условий работы. Анамнестическая клиническая характеристика женщин в сравниваемых группах представлена в *таблице 1.* По данным гинекологического анамнеза у беременных с гиперандрогенией чаще, чем у обследованных 3-й (контрольной) группы, отмечались дисфункция яичников и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Одинаково часто у женщин в сравниваемых группах в анамнезе имели место инфекции, передаваемые половым путем (у около 40% женщин), и эрозия шейки матки. Не было установлено достоверных различий между сравниваемыми группами по частоте встречаемости заболеваний щитовидной железы, хронического тонзиллита, хронического пиелонефрита.

При изучении репродуктивной функции выявлено, что бесплодие в анамнезе (как первичное, так и вторичное) чаще отмечалось у женщин с гиперандрогенией, чем у женщин группы сравнения (*табл. 2*). Кроме того, у пациенток с гиперандрогенией чаще отмечались такие состояния, как самопроизвольный выкидыш до 12 недель, неразвивающаяся беременность, синдром потери плода. Хотя

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	1-я группа (*n* = 73)	2-я группа (*n* = 12)	3-я группа (*n* = 34)
Возраст, годы	28 ± 5	30 ± 6	29 ± 5
Гинекологический анамнез:			
– дисфункция яичников	41 (57)	29 (41)	26 (40)
– ИППП	24 (34)	8 (67)	5 (42)
– эрозия шейки матки	4 (33)	5 (42)	12 (35)
– СПКЯ	13 (38)	8 (24)	–
Заболевание щитовидной железы	10 (14)	–	8 (24)
Хронический тонзиллит	12 (17)	3 (25)	7 (21)
Хронический пиелонефрит	12 (17)	1 (8)	6 (18)

Примечания: ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

Таблица 2

Частота нарушений репродуктивной функции у женщин в сравниваемых группах

Показатели	1-я группа (n = 73)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 34)
Бесплодие	31 (42)***	5 (42)**	2 (6)
– первичное	19 (26)*	2 (17)	2 (6)
– вторичное	12 (16)*	3 (25)*	–
Репродуктивные потери	23 (32)	8 (67)*	10 (29)
Синдром потери плода до 12 недель			
– самопроизвольные выкидыши	6 (8)	2 (17)	2 (9)
– неразвивающаяся беременность	13 (18)	4 (33)	6 (18)
Синдром потери плода после 12 недель	4 (5)	2 (17)	2 (6)
Хотя бы одно нарушение репродуктивной функции	54 (74)***	11 (92)***	12 (35)

Примечание: * $p < 0,05$ **, $p < 0,01$ ***, $p < 0,001$ – по сравнению с показателем в 3-й (контрольной) группе.

бы одно из числа проанализированных нарушений репродуктивной функции отмечалось у большинства беременных с гиперандрогенией (при сравнении с группой контроля в обоих случаях $p < 0,001$).

Анализ гормонального статуса

У женщин с гиперандрогенией (1-я и 2-я группы) до наступления беременности уровень всех гормонов был выше, чем у беременных группы сравнения (*табл. 3*). Предгравидарная подготовка (беременные в 1-й группе) привела к существенному снижению уровня тестостерона, ДГТ и 17-ОНП. Средний уровень этих гормонов после проведенной коррекции соответствовал аналогичным значениям у беременных без гиперандрогении. Снижение уровня андростендиона и ДГЭА-С у беременных с гиперандрогенией на фоне коррекции было менее значительным (см. *табл. 3*)

Исходы беременности

Наиболее частым осложнением I триместра беременности явилась угроза прерывания беременности – у 66 (90%) в 1-й группе, у 9 (75%) – во 2-й группе и у 24 (71%) – в 3-й группе (при сравнении 1-й и 3-й групп $p = 0,009$). Токсикоз первой половины беременности встречался достоверно чаще ($p < 0,01$) в группе с гиперандрогенией и развивающейся беременностью по сравнению с группой без гиперандрогении: у 34 (47%), 2 (17%) и 7 (21%) женщин соответственно. Несоответствие между менструальным и сонографическим возрастом также выявлено достоверно чаще ($p < 0,001$) у 13 (18%) и 8 (67%) пациенток в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой, в которой это несоответствие обнаружено не было. Следует отметить, что в конце I триместра у пациенток с гиперандрогенией, прошедших предгравидарную подготовку для профилактики синдрома потери плода, наблюдалось меньшее число осложнений беременности, не были зафиксированы потери беременности. Из 85 беременных у 12 (14%) пациенток, не получавших предгравидарную патогенетическую терапию для коррекции гиперандрогении, была диагностирована неразвивающаяся беременность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что осложнения во время беременности отмечались у значительного числа женщин с гиперандрогенией: угроза прерывания беременности в I триместре (5–12 неделя) в 90% случаев, ранний токсикоз – у каждой второй, несоответствие между менструальным и сонографическим возрастом – у каждой четвертой пациентки. В то же время, по данным ряда авторов, наиболее частым осложнением I триместра беременности у пациенток с гиперандрогенией

Таблица 3

Показатели андрогенов у беременных с гиперандрогенией после проведения предгравидарной подготовки

Показатели	1-я группа (n = 73)		2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 34)
	Исходно	После лечения (6 месяцев)		
$T_{общ}$, нмоль/л	3,75 ± 0,31	2,16 ± 0,24	4,27 ± 1,04	1,56 ± 0,09
$T_{св}$, пг/мл	3,85 ± 0,09	1,54 ± 0,07	6,03 ± 1,12	1,70 ± 0,18
ДГТ, пг/мл	447,1 ± 11,5	182,5 ± 40,6	504,5 ± 38,5	238,3 ± 5,2
Андростендион, нмоль/л	13,2 ± 4,6	10,5 ± 2,1	17,7 ± 2,9	4,8 ± 0,9
ДГЭА-С, мкмоль/л	7,18 ± 0,24	5,1 ± 0,5	5,5 ± 0,7	2,9 ± 0,2
17-ОНП, нмоль/л	16,1 ± 1,2	4,8 ± 1,7	16,0 ± 3,0	4,1 ± 0,3

является угроза прерывания беременности, частота которой варьирует от 65 до 95% [3, 10, 13]. Частота неразвивающейся беременности составляет по разным данным от 1,6 до 10,2%; анэмбрионии – 2,6; частота самопроизвольного выкидыша – 1,4; частота токсикоза первой половины беременности – 9–26% [3, 10, 13]. По данным нашего исследования, сохранить беременность не удалось у 14% пациенток, которые не получали предгравидарную патогенетическую терапию для коррекции гиперандрогении.

При проведении профилактики гиперандрогении отмечено снижение частоты гестоза (нефропатия в 2,9% случаев, отеки – у 22% женщин) до уровня, отмеченного в группе беременных без гиперандрогении. Выявлена относительно малая выраженность симптоматики течения гестоза. По-видимому, это можно объяснить тем, что обследованные беременные регулярно обследовались, и им проводилась терапия с целью профилактики гипоксии плода и плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях. Известно, что одним из патогенетических звеньев плацентарной недостаточности независимо от ее генеза является нарушение маточно-плацентарного кровотока на уровне микроциркуляции, которое во многом обусловлено изменением реологических и коагуляционных свойств крови матери [1, 11]. По данным ряда авторов, основными осложнениями II триместра беременности с гиперандрогенией являются угрожающее прерывание беременности (25–69%) и развитие истмико-цервикальной недостаточности (у 7–48% беременных). У 40% пациенток в течение беременности возникает функциональная истмико-цервикальная недостаточность или фиксируется низкое предлежание плаценты.

Наиболее частыми осложнениями III триместра беременности являются развитие плацентарной недостаточности (8–64%), гестозов (18–48%), возникает угроза преждевременных родов (6–70%) [7, 10, 14]. Известно, что избыток андрогенов во время беременности ведет к стазу и склеротическим изменениям в микроциркуляторном русле, повышению ломкости сосудов миометрия и плаценты, что неблагоприятно сказывается на состоянии маточно-плацентарного кровотока и приводит к нарушению функционирования фетоплацентарной системы, развитию плацентарной недостаточности и внутриутробному страданию плода [8, 9].

Оценкой эффективности проводимой коррекции гиперандрогении является благополучное течение беременности. В нашем исследовании синдром задержки плода в группе с гиперандрогенией отмечался в 2,7% случаев, что было в 2,2 раза меньше, чем в группе сравнения (5,9%). Угроза преждевременных родов и фетоплацентарная недостаточность также развивались относительно редко, не наблюдались случаи истмико-цервикальной недостаточности. Шансы развития этих осложнений без проведения профилактики были бы значительно выше, чем при ее проведении. Тем не менее низкая плацентация была выявлена у 8,5% пациенток с гиперандрогенией, что в 2,9 раза выше, чем в группе сравнения (в 2,9%). Согласно ранее проведенным исследованиям, повышенный уровень продукции андрогенов приводит к развитию гестационных осложнений – формированию первичной плацентарной недостаточности и, как следствие, к нарушению кровоснабжения плода и спонтанным выкидышам (1,4–2,0%) [1, 10].

При выявлении повышенного уровня андрогенов в крови целесообразна профилактика не только ранних, но и поздних осложнений беременности. При сохранении беременности у женщин с гиперандрогенией на фоне плацентарной недостаточности во II и III триместрах беременности гестозы развиваются с частотой 28–48% (ранние – с частотой 18–6%, поздние – с частотой 26–46%); преэклампсия развивается в 2,5% случаев, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 8,4% женщин. Развиваются также следующие осложнения родов: слабость родовой деятельности (19–48%), несвоевременное излитие околоплодных вод (19–40%), преждевременные роды (5–25%). Осложнения со стороны плода отмечаются в 17–76% случаев, в том числе у 38–76% – хроническая внутриутробная гипоксия плода, у 5–30% – синдром задержки развития плода [4, 9–12].

Многочисленные исследования показывают, что количество оперативных родов (кесарево сечение) при гиперандрогении оказывается выше, чем при физиологической беременности, и, по данным разных авторов, оперативное родоразрешение у женщин с гиперандрогенией проводится в 20–54% случаев [6, 7, 13]. Это объясняется отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (поздний репродуктивный возраст, бесплодие или привычное невынашивание беременности), большой частотой плацентарной недостаточности, а также повышенной частотой аномалий родовой деятельности в сочетании с гипоксией плода. В нашем исследовании по результатам анализа методов родоразрешения у женщин с гиперандрогенией операция кесарева сечения проводилась в 22% случаев, что практически не отличается от частоты этой операции (27%) в группе сравнения. Следует отме-

тить, что высокая частота гестационных осложнений при гиперандрогении диктует необходимость разработки мероприятий по их профилактике уже с ранних сроков беременности, а также на этапе предгравидарной подготовки.

Предгравидарная профилактика развития синдрома потери плода у женщин с гиперандрогенией способствовала снижению уровня андрогенов до нормального уровня. Критерием коррекции имевшихся гормональных нарушений являлось приведение к 9—10 неделям гестации уровня тестостерона, прогестерона, E_2 к значениям, соответствующим нормальной беременности. О восстановлении полноценной гормональной функции плаценты у женщин с угрозой прерывания беременности свидетельствует нормальной уровень хорионического гонадотропина в сроке 9—11 недель беременности [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференцированная предгравидарная подготовка у женщин с гиперандрогенией должна проводиться с учетом факторов, осложняющих течение гестационного процесса. В первую очередь ввиду чрезвычайной важности в патогенезе тяжелых акушерских и перинатальных осложнений показано (как на этапе предгравидарной подготовки, так на протяжении беременности) исследование системы гемостаза с целью обнаружения генетической и врожденной тромбофилии, антифосфолипидного синдрома. Кроме того, необходимо проведение тестов для обнаружения инфекционных факторов (ИППП, вирусные инфекции, хронические воспалительные заболевания), являющихся важными факторами риска возникновения осложнений беременности и развития плода. Важным компонентом специфической профилактики синдрома потери плода до беременности является предгравидарная коррекция гиперандрогении. Такая тактика подготовки к беременности позволяет снизить число осложнений на протяжении всей гестации, а также потребность в оперативном родоразрешении. В этой связи актуальным представляется проведение своевременной диагностики гиперандрогении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005; 304.
2. Подтетнев А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности и родов. М., 2000; 222.
3. Семенова Ю.И. Основные принципы профилактики синдрома потери плода у больных с эндокринными формами невынашивания беременности: Автореф. ...дис. к.м.н. М., 2006; 25.
4. Ugele B., St-Pierre M.V., Pihusch M., et al. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta. Av J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284(2): 390–8.
5. Goto M., Brickwood S., Wilson D.I., et al. Steroidogenic enzyme expression within the adrenal cortex during early human gestation. Endocr Res 2002; 28(4): 641–5.
6. Абдурахманова Р.А., Омаров С.-М.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с гиперандрогенией. Материалы II Российского форума «Мать и дитя». М., 2000.
7. Ляшко Е.С. Клинико-патогенетические особенности гестационного периода у женщин с гиперандрогенией различного генеза. Автореф. ...дис. д.м.н. М., 2000; 40.
8. Саидова Р.А., Арутюнян Э.М., Першина Е.В., Мамардашвили Р.Т., Исламова Ш.Н. Основные принципы лечения больных с различными формами гиперандрогении. Журнал акушерства и женских болезней 2009; LVIII (выпуск 1): 84–93.
9. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности. Российский медицинский журнал 2001; 16: 938–9.
10. Габитова Н.А. Плацентарная недостаточность при гиперандрогении (новые аспекты патогенеза). Автореф. ...дис. д.м.н. Иркутск, 2010; 43.
11. Качалина Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 3: 61–4.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2008; 152.
13. Селедцова Н.В. Характеристика и механизмы иммунных нарушений у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией. Автореф. дис. ...к.м.н. Новосибирск, 2009; 21.
14. Пасман Н.М., Дударева А.В., Демина С.Г. и др. Опыт применения поливитаминного комплекса «Элевит Пронаталь» в предгравидарной подготовке и во время беременности с целью профилактики гестационных осложнений при гиперандрогенных состояниях. Гинекология 2005; 7(1): 1–6.
15. Балаболкин М.И., Клабанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина, 2002; 635–40.

МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ

Микрофлора кишечника человека участвует в обмене белков, фосфолипидов, желчных и жирных кислот, билирубина, холестерина. Остается неизученной связь состояния микробиоценоза кишечника и метаболизма липидов у больных после резекции части толстой кишки (гемиколэктомии). ***Цель исследования:*** *изучить изменения микробиоценоза кишечника и метаболизма липидов у женщин после гемиколэктомии в зависимости от типа резекции толстой кишки (правосторонней и левосторонней).* ***Методы:*** *в исследование включали женщин, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении по поводу ранее выполненной гемиколэктомии (правосторонней или левосторонней). Уровень короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях определяли с помощью газо-жидкостного хроматографического анализа. Проводили бактериологическое исследование кала, анализировали уровень липидов периферической крови.* ***Результаты:*** *в исследование были включены 79 женщин, из них 46 (58%) пациенток после правосторонней и 33 (42%) – после левосторонней гемиколэктомии. Средняя продолжительность периода после выполненной гемиколэктомии составила 7,6 ± 2,5 лет. Причинами резекции толстой кишки были злокачественные опухоли и полипы толстой кишки, болезнь Крона и осложненная дивертикулярная болезнь. У женщин, перенесших левостороннюю гемиколэктомию, отмечались более низкий уровень уксусной и масляной кислот в фекалиях и более выраженные изменения микрофлоры кишечника. Кроме того, у женщин этой группы зафиксированы более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.* ***Заключение:*** *левосторонняя гемиколэктомия у женщин «прогностически» менее благоприятный тип резекции толстой кишки, сопровождающийся более выраженными изменениями состава микрофлоры кишечника и метаболизма липидов, по сравнению с изменениями, зафиксированными у женщин после правосторонней гемиколэктомии.*

Ключевые слова: женщины, гемиколэктомия, микробиоценоз, липиды.

Intestinal microflora takes part in metabolism of proteins, phospholipids, bilious and fatty acids, bilirubin, cholesterol. The correlation between intestinal microbiocenose and lipids' metabolism in patients after resection of a part of large intestine (hemicolectomy) is still unknown. The objective was to study changes of intestinal microbiocenose and lipids' metabolism in women after hemicolectomy depending on the type of resection (left or right colonic resection). Methods: the study included women treated in hospital and in out-patient clinic and experienced hemicolectomy. The level of short-chain fatty acids in faeces was detected by gas-liquid chromatography. Bacteriological analysis of faeces and blood lipids were checked as well. Results: the study included 79 women, 46 (58%) of patients experienced right colonic resection, and 33 (42%) experienced left colonic resection. The median duration of a period after resection was 7.6 ± 2.5 years. The causes of hemicolectomy were malignant neoplasms, polyps of large intestine, Crohn's disease and complicated diverticula. Women experienced left colonic resection had lower level of acetic and butyric acids in faeces and significant changes of intestinal microflora. Besides, this group of women had higher levels of common cholesterol, LDL and triglycerides compared to patients with right colonic resection. Conclusion: left colonic resection is prognostic less favorable type of hemicolectomy, it is accompanied with significant changes of intestinal microflora and lipids' metabolism compared to women experienced right colon resection.

Key words: women, hemicolectomy, microbiocenosis, lipids.

Л.Б.Лазебник, И.А.Ли, В.Н.Дроздов, С.Ю.Сильвестрова
Центральный НИИ гастроэнтерологии, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ли Ирина Алексеевна, *к.м.н., зав. отделом научной организации и последипломного образования, отделение патологии кишечника ЦНИИ гастроэнтерологии*
Адрес: *111123 Москва, ул. Шоссе энтузиастов, 86,* ***тел.:*** *(495) 304-74-23,* ***e-mail:*** *omoterapevt@mail.ru*

Макроорганизм и его микрофлора составляют единую динамичную экологическую систему. Микроорганизмы утилизируют непереваренные пищевые вещества, образуя при этом ряд веществ, которые всасываются из кишечника и включаются в обмен веществ организма человека. С участием микрофлоры кишечника в организме происходит обмен белков, фосфолипидов, желчных и жирных кислот, билирубина, холестерина [1–3]. При снижении реактивности организма кишечная микрофлора может инициировать (провоцировать) развитие воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита) и злокачественных опухолей [4].

Холестериновый гомеостаз организма человека в значительной степени зависит от количества и спектра стероидов, а также других липидов, входящих в состав пищи. Кроме того, его определяют интенсивность эндогенного синтеза холестерина, его абсорбции из пищеварительного тракта, деструкции и трансформации в другие соединения тканевыми и микробными ферментами. Влияние на обмен холестерина оказывают также и желчные кислоты (интенсивность их печеночно-кишечной циркуляции, величина экскреции с фекалиями), гормональный статус и т.д. [5].

В 1935 г. была предложена гипотеза об участии кишечной микрофлоры в холестериновом обмене. С тех пор накоплено много данных в пользу того, что резидентная и транзиторная микрофлора «хозяина», синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стерины, активно участвует в метаболизме липидов. Кишечные микроорганизмы не только разрушают, но и синтезируют холестерин, причем интенсивность синтеза напрямую зависит от степени колонизации организма микробными штаммами [6, 7].

Изменение липидного состава крови всегда отмечается на фоне глубоких микроэкологических нарушений в кишечнике. Они проявляются в виде повышенного количества аэробов, гемолитических кишечных палочек, стафилококков и грибов с одновременным снижением в фекалиях числа лакто– и бифидобацилл [8]. Любые вмешательства, затрагивающие состав анаэробных бактерий, изменяют пул ацетата, пропионата и других летучих жирных кислот в организме хозяина и, как следствие, количество синтезируемого клетками холестерина [9].

В основе гипохолестеринемического эффекта бифидобактерий и бифидогенных агентов (олигосахаридов) лежит снижение pH толстой кишки, обусловленное ферментацией полисахаридов. При низких значениях pH подавляется бактериальная деградация первичных желчных кислот, что ведет к изменению их кишечно-печеночной циркуляции и, как следствие, к подавлению синтеза в печени жирных кислот и эндогенного холестерина, снижению уровня плазменного холестерина [10].

В литературе практически отсутствуют работы по изучению микробиоценоза кишечника и метаболизма липидов у больных после резекции части толстой кишки (гемиколэктомии), в частности у женщин.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения микробиоценоза кишечника и метаболизма липидов у женщин после гемиколэктомии в зависимости от типа резекции толстой кишки (правосторонней и левосторонней).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное исследование

Место проведения

Исследование проведено на базе отделения патологии кишечника Центрального НИИ гастроэнтерологии (г. Москва) в период с 2004 по 2008 г.

Участники исследования

В исследование включали женщин, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении по поводу ранее выполненной гемиколэктомии (правосторонней или левосторонней). В исследование не включались женщины с метастатическими поражениями печени, а также рецидивами злокачественного роста после гемиколэктомии.

Определение короткоцепочечных жирных кислот

Исследование проводили в лаборатории лекарственного мониторинга и метаболизма ЦНИИГ. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в фекалиях определяли с помощью газо-жидкостного хроматографического анализа на аппарате «Кристалл 2000 М» с плазменно-ионизационным детектором на кварцевой капиллярной колонке длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с неподвижной фазой типа FFAP толщиной пленки 0,25 мкм. Режим работы: изотермический с температурой термостата +140 ^{0}C, температурой испарителя и детектора +230 ^{0}C; газ-носитель – азот с давлением на входе в колонку 1,8 атм. Расход газа-носителя 2 мл/мин, водорода 25 мл/мин, воздуха 300 мл/мин. Соотношение потоков газа-носителя на сброс и в колонку 50:1. Время анализа 20 минут.

Наряду с абсолютным содержанием КЦЖК определялась их доля в общем пуле жирных кислот, вычисляли соотношение изоформ к самим кислотам, общее содержание метаболитов, анаэробный индекс (отношение суммы всех кислот, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты). В качестве нормы использовали данные О.А.Кондраковой и соавт. (2002) [11] и М.Д.Ардатской (2000) [12].

Анализ микрофлоры

Для выявления степени выраженности дисбиотических проявлений проводилось бактериологическое исследование кала. Использовалась методика количественного определения микроорганизмов, позволяющая выявить основных представителей кишечной облигатной и факультативной аэробной флоры и некоторые виды анаэробных микроорганизмов. Исследование и оценка результатов проводились в ЦНИИ эпидемиологии (г. Москва).

Биохимические исследования

Анализ биохимического профиля женщин в отдаленный период после гемиколэктомии был выполнен в клинико-диагностической лаборатории ЦНИИГ на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Olympus, Япония). Определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой (ЛПВП) и высокой (ЛПВП) плотности. Индекс атерогенности (ИА), характеризующий соотношение атерогенных и антиатерогенных фракций липидов, рассчитывали по формуле:

ИА = (ОХС – ЛПВП) / ЛПВП.

Значения индекса атерогенности ⩽ 3 считали нормальными.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Для анализа связи значений количественных признаков проводили корреляционный анализ по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

Всего в исследование были включены 79 женщин, из них 46 (58%) женщин после правосторонней (средний возраст 59,7 ± 16,3 лет) – 1-я группа, 33 (42%) – после левосторонней гемиколэктомии (средний возраст 62,8 ± 12,4 лет) – 2-я группа. Средняя продолжительность периода после выполненной гемиколэктомии составила 7,6 ± 2,5 лет (диапазон от 3 до 12 лет). Причины резекции толстой кишки у женщин 1-й и 2-й групп представлены в *таблице 1.*

Клиническая симптоматика у женщин после операции гемиколэктомии характеризовалась разнообразием жалоб, определявшихся локализацией резекции толстой кишки и наличием сопутствующих заболеваний. Чаще всего больные в обеих группах предъявляли жалобы на боль в проекции толстой кишки, в правом и левом подреберье и в околопупочной области. После левосторонней гемиколэктомии в послеоперационном периоде чаще отмечались астенические (общая слабость, утомляемость, изменения аппетита) и диспепсические симптомы (тошнота, изжога, горечь во рту), а также нарушения стула (запор, чувство неполного опорожнения) (*табл. 2*).

Таблица 1

Причины гемиколэктомии

Причины	Абс. (%)
1-я группа (*n* = 46)	
Опухоль печеночного изгиба ободочной кишки	10 (22)
Опухоль слепой кишки	23 (50)
Опухоль поперечно-ободочной кишки	5 (11)
Опухоль восходящего отдела ободочной кишки	6 (13)
Болезнь Крона	2 (4)
2-я группа (*n* = 33)	
Опухоль сигмовидной кишки	23 (70)
Опухоль селезеночного изгиба толстой кишки	2 (6)
Полипы сигмовидной кишки	5 (15)
Дивертикулярная болезнь толстой кишки (перфорация дивертикула сигмовидной кишки)	3 (9)

Результаты определения КЦЖК

Определение концентрации КЦЖК в кале больных как маркера метаболической активности микрофлоры толстой кишки после гемиколэктомии показало, что значения этого параметра варьировали в широких пределах: от 2,1 до 18,9 мг/г (при среднем значении у здоровых 10,6 ± 0,6 мг/г). Общий уровень КЦЖК не отличался от средних значений у здоровых лишь у 25% больных. При этом у женщин после правосторонней гемиколэктомии общий уровень микробных метаболитов почти на 40% превышал средние значения у здоровых, тогда как у женщин после левосторонней гемиколэктомии отмечалось снижение значений этого параметра *(табл. 3)*.

Таблица 2

Симптомы в отдаленном периоде после гемиколэктомии в зависимости от типа резекции толстой кишки

Симптомы	1-я группа (*n* = 46), абс. (%)	2-я группа (*n* = 33), абс. (%)	*p*
Боль в:			
– правом подреберье	11 (24)	24 (73)	0,001
– эпигастральной области	8 (17)	16 (48)	0,001
– левом подреберье	17 (37)	22 (67)	0,009
– околопупочной области	35 (76)	27 (82)	0,543
– проекции толстой кишки	14 (30)	31 (94)	0,001
Вздутие живота	15 (33)	21 (64)	0,006
Урчание в животе	6 (13)	13 (39)	0,001
Запоры	12 (26)	28 (85)	0,001
Диарея	2 (4)	3 (9)	0,644
Неустойчивый стул	5 (11)	2 (6)	0,693
Чувство неполного опорожнения	7 (15)	16 (48)	0,001
Диспепсические симптомы	8 (17)	30 (91)	0,001
Аппетит:			
– сохранен	38 (83)	6 (18)	0,001
– снижен	3 (7)	20 (61)	0,001
– повышен	4 (9)	2 (6)	1,000
– отсутствует	1 (2)	5 (15)	0,077
Общая слабость, утомляемость	8 (17)	26 (79)	0,001

Таблица 3

Результаты биохимического анализа микрофлоры кишечника у женщин в отделенном периоде после гемиколэктомии

Показатели	Норма	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 33)
Общий уровень микробных метаболитов, мг/г	10,6 ± 0,6	14,8 ± 1,1	8,1 ± 0,5*
Анаэробный индекс	0,75 ± 0,30	0,68 ± 0,12	0,83 ± 0,08*
Уксусная ЖК (С2), мг/г	5,8 ± 0,41	7,88 ± 0,36	4,42 ± 0,17*
Пропионовая ЖК (С3), мг/г	1,47 ± 0,12	2,09 ± 0,10	1,98 ± 0,11
Масляная ЖК (С4), мг/г	1,77 ± 0,10	1,86 ± 0,12	0,85 ± 0,03*
Валериановая ЖК (С5), мг/г	0,33 ± 0,11	0,33 ± 0,06	0,33 ± 0,15
Изомасляная ЖК (IC4), мг/г	0,24 ± 0,02	0,32 ± 0,01	0,19 ± 0,01
Изовалериановая ЖК (IC5), мг/г	0,4 ± 0,05	0,55 ± 0,01	0,31 ± 0,03

Примечание: ЖК – жирная кислота; * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в 1-й группе.

Бактериологический анализ кала

Результаты бактериологического исследования кала показали, что в группе женщин после левосторонней гемиколэктомии отмечались более выраженные изменения качественного и количественного состава микробных популяции (уменьшено количество бифидо– и лактобактерий, увеличено количество условнопатогенных и патогенных энтеробактерий: энтерококков, клостридий, кишечной палочки, грибов рода Candida и плесневых грибов), чем в группе после правосторонней гемиколэктомии. Это свидетельствовало о наличии выраженного дисбиоза толстой кишки у женщин после левосторонней гемиколэктомии (*табл. 4*).

Биохимический анализ крови

Состояние липидного спектра сыворотки крови у женщин представлено в *таблице 5*. В группе после левосторонней гемиколэктомии отмечалось повышение уровня холестерина крови на 20,7% относительно верхней границы нормы (5,6 ммоль/л) и на 13,2% относительно группы после правосторонней гемиколэктомии, в основном за счет уровня ЛПНП. Значение уровня ЛПНП после левосторонней гемиколэктомии на 18,6% превышало нормальные значения. Уровень ЛПВП в группе после правосторонней гемиколэктомии был выше на 37,9% по сравнению со значениями показателя у женщин, перенесших левостороннюю гемиколэктомию.

При проведении корреляционного анализа сравнивались значения ОХС и отношения концентраций уксусной и пропионовой кислот (С2/С3) в содержимом толстой кишки. В результате проведенного анализа между значениями указанных показателей была выявлена корреляция средней силы

Таблица 4

Результаты бактериологического исследования кала у женщин в отдаленном периоде после гемиколэктомии (КОЕ/г фекалий)

Микроорганизмы	Норма	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 33)
Бифидобактерии	10^9–10^{10}	$< 1,0 \times 10^9$	$< 1,0 \times 10^7$
Лактобактерии	10^7–10^8	$< 1,0 \times 10^7$	$< 1,0 \times 10^5$
Бактероиды	10^9–10^{10}	–	–
Стрептококки (сапрофитные)	10^6–10^7	–	–
Энтерококки	10^5–10^7	$< 2,6 \times 10^8$	$< 6,8 \times 10^8$
Клостридии	$< 10^5$	–	$5,6 \times 10^7$
E. coli типичные	10^7–10^8	$1,4 \times 10^9$	$3,7 \times 10^9$
E. coli лактозонегативные	$< 10^5$	–	$4,2 \times 10^6$
E. coli гемолитические	0	–	$5,2 \times 10^6$
Другие условнопатогенные энтеробактерии	$< 10^2$	$1,9 \times 10^3$	$2,6 \times 10^7$
Стафилококк золотистый	0	–	–
Грибы рода *Candida*, плесневые грибы	0–$< 10^3$	–	$2,1 \times 10^6$

Таблица 5

Показатели липидного спектра крови у женщин в отдаленном периоде после гемиколэктомии

Показатели	Норма	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 33)	p
ОХС, ммоль/л	1,4–1,6	5,47 ± 1,48	7,24 ± 1,31	0,002
ЛПНП, ммоль/л	2,1–3,3	2,21 ± 1,24	5,04 ± 1,21	0,036
ЛПВП, ммоль/л	1,1–2,3	2,79 ± 0,42	1,06 ± 0,24	0,007
Триглицериды, ммоль/л	0–1,7	1,63 ± 0,56	2,02 ± 0,81	0,018
Глюкоза, ммоль/л	4,1–5,9	5,8 ± 0,77	6,27 ± 0,82	0,002
ИА	⩽ 3	2,68 ± 0,31	6,18 ± 1,27	0,05

Примечание: *достоверность разницы между группами ($p < 0,05$).

(*рис. 1*). Корреляционный анализ уровня триглицеридов крови и концентрации масляной кислоты в кале женщин после гемиколэктомии продемонстрировал сильную связь между концентрацией бутирата и сывороточных триглицеридов (*рис. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин, перенесших операцию – левостороннюю гемиколэктомию, в клинической картине чаще преобладали жалобы на боль в правом подреберье, в проекции толстой кишки, отмечались

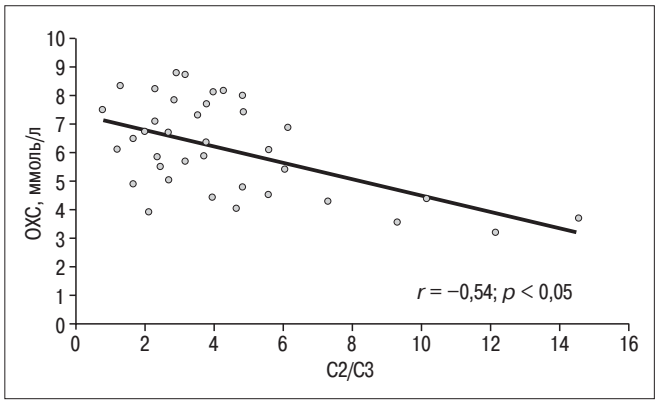


Рисунок 1. Корреляция уровня ОХС и отношения концентраций просветных уксусной и пропионовой жирных кислот (C2/C3)

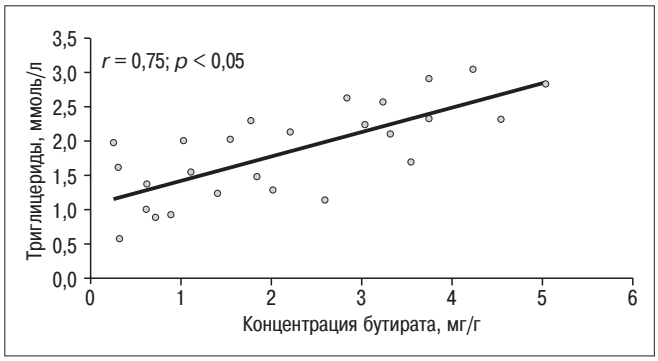


Рисунок 2. Корреляция концентраций бутирата в кале и триглицеридов крови у женщин после гемиколэктомии

симптомы метеоризма, запоры, диареи и астенического синдрома в виде снижения аппетита и общей слабости по сравнению с группой после правосторонней гемиколэктомии.

У всех женщин имелись нарушения в структуре КЦЖК, отражающие разнонаправленные изменения в количестве и составе просветных жирных кислот. В частности, в группе женщин после левосторонней гемиколэктомии был отмечен более низкий уровень масляной кислоты по сравнению с женщинами после правосторонней резекции толстой кишки. В кале женщин обеих групп было обнаружено повышение концентрации пропионовой кислоты. Этот результат может свидетельствовать о снижении функции печени у таких больных, поскольку метаболизм пропионата осуществляется в основном в гепатоцитах [13].

По данным бактериологического исследования было установлено, что у женщин после левосторонней гемиколэктомии в отличие от правосторонней гемиколэктомии отмечались более частые и выраженные изменения микрофлоры кишечника, приводящие к выраженной частоте тяжелых форм дисбиоза (соответствовало 3 и 4 степени дисбиоза по классификации С.Д.Митрохина, 1996 г.; В.М.Бондаренко и соавт., 1998 г.). Как уже было отмечено выше, микрофлора толстой кишки участвует в обмене липидов посредством низкомолекулярных метаболитов, вырабатываемых бактериями в толстой кишке. Ацетат, попадая в кровяное русло и достигая печени, активизируется в цитозоле клеток печени, где протекают процессы липо– и холестериногенеза. С другой стороны, известно, что пропионат способен ингибировать синтез и абсорбцию холестерина [14], что некоторые исследователи рассматривают как причину гипохолестеринемического эффекта пищевых волокон. В литературе обсуждается также и вопрос гиполипидемического действия бутирата. Так, в экспериментальной работе V.Marcil и соавт.

(2001), выполненной на культуре клеток Caco-2, убедительно показано, что бутират влияет на метаболизм липидов, снижая процесс «сборки» липопротеидов очень низкой плотности, что проявляется и в снижении уровня циркулирующих триглицеридов [15]. Выполненный в рамках данной работы корреляционный анализ уровня триглицеридов крови и концентрации масляной кислоты в кале женщин после гемиколэктомии продемонстрировал высокий уровень корреляционных отношений между концентрацией бутирата и сывороточных триглицеридов. Однако характер корреляций был противоположный ожидаемому. Это, вероятно, связано с недостаточной адсорбцией бутирата колоноцитами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало: у женщин в отдаленные периоды после гемиколэктомии отмечается изменение концентрации КЦЖК в кале, что отражает негативные изменения метаболической активности микрофлоры толстой кишки и указывает на нарушение микробиоценоза толстой кишки различной степени выраженности. Результаты бактериологического исследования кала говорят о том, что у женщин после левосторонней гемиколэктомии отмечались более выраженные изменения дисбиоза, чем у пациенток после правосторонней гемиколэктомии. Это могло привести к изменению содержания основных метаболитов микрофлоры толстой кишки в кале женщин с различными вариантами гемиколэктомии. Исследование липидного спектра плазмы крови продемонстрировало повышение уровня ОХС, ЛПНП и триглицеридов у женщин после левосторонней гемиколэктомии, антиатерогенных ЛПВП – у женщин, перенесших правостороннюю гемиколэктомию. Были выявлены положительная корреляция значений ОХС и отношения концентраций просветных уксусной и пропионовой кислот (С2/С3), а также положительная корреляция концентрации бутирата и уровня триглицеридов. Проведенное нами исследование свидетельствует, что гемиколэктомия приводит к изменениям микрофлоры, которые могут сказываться не только на ее составе и количестве, но и на ее роли в метаболизме липидов. Правосторонняя гемиколэктомия является прогностически более благоприятной и сопровождается «положительными» изменениями обмена липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В. Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. Российский химический журнал 1994; 38(6): 66–8.
2. Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М. Трофические и регуляторные связи макроорганизма и микрофлоры. Клиническая медицина 1991; 7: 24–8.
3. Macfarlane G.T., Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. Scand J Gastroenterol 1997; 32 (Suppl. 222): 3–9.
4. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза. Российский гастроэнтерологический журнал 1999; 4: 49–55.
5. Hentges D.J. Human intestinal microflora in health and disease. N.Y.: Academic Press 1983; 2: 13–5.
6. Савельев В.С. Липидный дистресс-синдром в хирургии. Материалы 8-ой открытой сессии РАМН. М., 56–7.
7. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему. Consilium medicum 2004; 6(6): 406–12.
8. De Rubertis F.R., Chayoth R., Field J.B. The content and metabolism of cyclic AMP and cyclic GMP in the adenocarcinoma of the human colon. J Clin Invest 1976; 57: 641–9.
9. Каммингс Д.Х. Всасывание в ободочной кишке человека: значение короткоцепочечных жирных кислот. Физиология и патфизиология желудочно-кишечного тракта. Пер. с англ. Под ред. Н.Н. Лебедева. М.: Медицина, 1989: 452–65.
10. Anderson J.V. The impact of SCFAs on sistemic metabolism./SCFAs and metabolism. Short Chain Fatty Acides. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W. Strasbourg, 1993; 27.
11. Кондракова О.А., Бабин В.Н., Дубинин А.В. Определение спектров летучих жирных кислот в фекалиях и слюне как экспресс-метод биохимической оценки функциональной активности микробиоценозов толстого кишечника и ротоглотки. Сб. Государственного Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского МЗ РФ. М., 2000; 67–71.
12. Ардатская М.Д. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2000; 10(5): 63–70.
13. Venter C.S., Vorster H.H., Cummings J.H. Effects of dietary propionate on carbohydrate and lipid metabolism in healthy volunteers. Am J Gastroenterol 1990; 85: 549–53.
14. Stephen A.M. Propionate and its role in lipid metabolism. SCFAs and metabolism. Short Chain Fatty Acides. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W., Strasbourg, 1993; 27–8.
15. Marcil V., Delvin E., Seidman E., et al. Modulation of lipid synthesis, a polipoprotein biogenesis and lipoprotein assembly by butyrate. Gastrointest Liver Physiol 2001; 283(2): 340–6.

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ВРЕМЯ ПЕРЕМЕН

В статье представлен анализ основных изменений в лечении фибрилляции предсердий, изложенных в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий. Рассмотрена новая классификация фибрилляции предсердий, а также шкалы стратификации риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Проанализированы вопросы стратификации риска больших кровотечений на фоне антитромботической терапии, применения новых антикоагулянтов и антиаритмических препаратов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, рекомендации, лечение.

The article presented the analysis of the basic changes in treatment of atrial fibrillation which are stated in the new Guidelines for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. New classification of atrial fibrillation, new score of risk stratification for stroke and systemic thrombo-embolism, risk stratification of major bleeding on a background of antithrombotic therapy, new anticoagulants, new antiarrhythmic drugs are considered in the article.

Key words: atrial fibrillation, guidelines, management.

Т.Н.Новикова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Городская Покровская больница, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Новикова Татьяна Николаевна, *к.м.н., доцент кафедры кардиологии им. М.С.Кушаковского СПбМАПО, заместитель главного врача по кардиологии Городской Покровской больницы, руководитель регионального сосудистого центра при Городской Покровской больнице*
Адрес: *199106 Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, 85,*
e-mail: *runovikova-tn@mail.ru*

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение ритма. Частота ее встречаемости в общей популяции достигает 1–2% [1]. Эту аритмию нельзя считать безобидной. ФП приводит к пятикратному увеличению риска развития ишемических инсультов. Следует отметить, что ишемические инсульты, связанные с ФП, протекают тяжелее, чем инсульты другой этиологии, и часто заканчиваются фатально. ФП ассоциируется с появлением и прогрессированием сердечной недостаточности, увеличением смертности [2]. Частые срывы ритма влекут за собой бесконечные госпитализации, что существенно ухудшает качество жизни больных. В этой связи лечение и профилактика ФП являются одними из первостепенных задач в аритмологии и кардиологии.

В области медикаментозной терапии ФП наметилась тенденция к продвижению вперед. Так, апробированы новые антиаритмические препараты, в частности, препарат III класса дронедарон, улучшающий прогноз у больных с ФП [3–5]. В исследовании ATHENA препарат по сравнению с плацебо достоверно ($p < 0,001$) на 24% уменьшал относительный риск сердечно-сосудистых госпитализаций или смерти по любой причине (первичная конечная точка), достоверно ($p = 0,03$) на 29% снижал относительный риск сердечно-сосудистой смерти (вторичная конечная точка). С приходом в клиническую практику дронедарона изменились подходы к тактике ведения больных с ФП. Современная терапия ФП должна быть направлена, прежде всего, на улучшение отдаленного прогноза и уменьшение смертности больных.

Появились новые антикоагулянты, один из которых, дабигатрана этексилат, как показало исследование RE-LY, в дозе 150 мг 2 раза в сутки по своей эффективности в плане профилактики ишемических инсультов и системных эмболий у больных с ФП превзошел варфарин при том же риске геморрагических осложнений, в дозе 110 мг 2 раза в сутки дабигатрана этексилат оказался не хуже варфарина при меньшем риске геморрагических осложнений [6].

Принятие на очередном европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме в конце августа 2010 г. новых рекомендаций по лечению ФП было

продиктовано принципиальными изменениями не только в лечении аритмии, но и в понимании механизмов ее возникновения и развития. Прежде всего, прогресс медикаментозных и немедикаментозных методов лечения ФП потребовал пересмотра классификации. Выделен новый тип ФП – длительно существующая персистирующая ФП. Термин применим к ФП, существующей не менее одного года, если, несмотря на длительность существования ФП, врач и больной принимают решение выбрать тактику восстановления и поддержания синусового ритма. Такие ситуации реально встречаются в клинической практике. В частности, в городской антиаритмический центр при Городской Покровской больнице обратился больной 48 лет, у которого в течение трех лет по его субъективным ощущениям, а также на всех регистрировавшихся за этот период времени ЭКГ была ФП. При обследовании больного мы не выявили значимых структурных изменений в сердце, тахисистолия при физических нагрузках ограничивала его привычный образ жизни. Было принято коллегиальное решение о проведении электрической кардиоверсии после соответствующей подготовки (варфарин, амиодарон). Синусовый ритм восстановлен и удерживается. В данном случае имела место длительно существующая персистирующая форма ФП.

Новая классификация ФП представлена на *рис. 1.* Выделяют пять типов ФП:

- впервые документированная ФП;
- пароксизмальная, при которой в течение недели, а чаще в первые 48 часов наступает спонтанное восстановление синусового ритма, вероятность спонтанного восстановления ритма через семь дней от начала ФП крайне низкая;
- персистирующая, существующая, как правило, более семи дней, для восстановления синусового ритма требуется кардиоверсия, электрическая или медикаментозная;
- длительно существующая персистирующая, сохраняющаяся более одного года в случае, если принято коллегиальное решение восстановить синусовый ритм, а клинические и гемодинамические показатели свидетельствуют в пользу того, что восстановление и удержание синусового ритма возможно;
- постоянная, при которой восстановление синусового ритма не планируется, и оно в силу ряда причин невозможно.

Впервые документированная ФП исходно может быть либо пароксизмальной, либо персистирующей, либо длительно существующей персистирующей, либо постоянной. По мере развития и прогрессирования заболевания пароксизмальная форма ФП может трансформироваться в один из вариантов персистирующей или в постоянную форму. Персистирующая форма через длительно существующую персистирующую на каком-то этапе переходит в постоянную форму. У ряда больных ФП может носить бессимптомный, или «немой» характер и выявляется случайно в момент появления осложнений (ишемический инсульт, сердечная недостаточность) или при регистрации ЭКГ по другому поводу. Бессимптомная фибрилляция, как и симптомная, встречается в одной из четырех форм: пароксизмальная, персистирующая, длительно существующая персистирующая и постоянная.

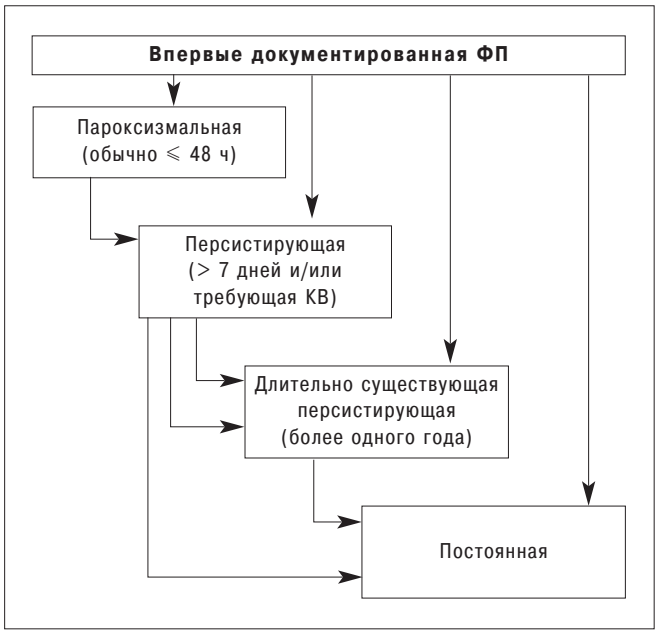


Рисунок 1. Типы ФП (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Примечание. КВ – кардиоверсия (электрическая или медикаментозная).

ФП – аритмия, порождающая себя. Однажды появившись, ФП, как симптомная, так и бессимптомная, запускает порочный круг структурного, электрического и механического ремоделирования и создает условия для новых рецидивов и последующего перехода в персистирующую и постоянную форму. В этой связи родилась концепция так называемой *upstream therapy*, или «терапии вверх по течению», предупреждающей появление фибрилляции и начинающейся до того, как ФП появилась. Upstream therapy – это, прежде всего, адекватное лечение заболеваний, которые чаще всего приводят к ФП (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и др.) (*рис. 2*). Лечение основного заболевания как форма первичной профилактики ФП начинается задолго до ее появления и продолжает-

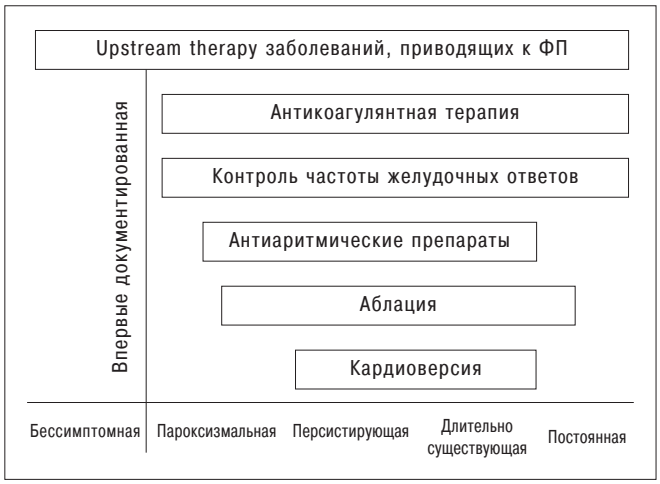


Рисунок 2. Алгоритм ведения больных с ФП (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1]).

ся в качестве вторичной профилактики при появлении ФП, это непрерывная профилактическая базовая терапия, направленная на предупреждение и торможение ремоделирования сердца. Рекомендованные для профилактической терапии ФП классы препаратов представлены в *таблицах 1 и 2.*

Доказательная база в отношении профилактического влияния на течение ФП омега-3-полиненасыщенных жирных кислот находится в состоянии накопления информации. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом эйкозапентаеновая и докозагексаеновая, являются универсальными компонентами биологических мембран, оказывают стабилизирующие эффекты на натриевые, калиевые и кальциевые каналы, противодействуют электрическому и структурному ремоделированию предсердий [1].

В новых рекомендациях большое внимание уделяется еще одному виду профилактической терапии – антитромботической терапии с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Согласно рекомендациям, как только ФП впервые документирована, сразу же следует стратифицировать риск

Таблица 1

Рекомендации по первичной профилактике ФП с помощью *upstream therapy* (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Рекомендации	Класс показаний	Уровень доказательности
ИАПФ и БРА могут рассматриваться как препараты для профилактики появления ФП у больных с ХСН и низкой ФВ	IIa	A
ИАПФ и БРА могут рассматриваться как препараты для профилактики появления ФП у больных с артериальной гипертензией, особенно при наличии гипертрофии ЛЖ	IIa	B
Статины могут рассматриваться как препараты для профилактики появления ФП у больных после АКШ, изолированного либо в сочетании с вмешательствами на клапанах	IIa	B
Статины могут рассматриваться как препараты для профилактики появления ФП у больных с заболеваниями сердца, особенно при наличии сердечной недостаточности	IIb	B
Лечение ИАПФ, БРА и статинами не рекомендуется для профилактики появления ФП у больных без сердечно-сосудистых заболеваний	III	C

Примечание. Здесь и в таблице 2: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Таблица 2

Рекомендации по вторичной профилактике ФП с помощью *upstream therapy* (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Рекомендации	Класс показаний	Уровень доказательности
ИАПФ и БРА могут рассматриваться как препараты для лечения больных с рецидивирующей формой ФП, получающих антиаритмические препараты	IIb	B
БРА или ИАПФ могут быть полезными для профилактики рецидивов при пароксизмальной ФП, а также у больных с персистирующей ФП, которым проводится электроимпульсная терапия, при отсутствии у больных значимых структурных заболеваний сердца и наличии показаний к назначению этих препаратов по другим причинам (например, артериальная гипертензия)	IIb	B

тромбоэмболических осложнений и решить вопрос о том или ином виде антитромботической терапии (*рис. 2*). Рекомендована новая шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП – CHA_2DS_2-VASc (*табл. 3*), где C (Congestive heart failure/LV dysfunction) – сердечная недостаточность/умеренная или тяжелая систолическая левожелудочковая дисфункция (фракция выброса ⩽ 40%), оцениваемая в 1 балл риска тромбоэмболических осложнений, H (Hypertension) – артериальная гипертензия – 1 балл, A2 (Age ⩾ 75) – возраст ⩾ 75 лет – 2 балла, D (Diabetes mellitus) – сахарный диабет – 1 балл, S_2 (Stroke) – ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки (ТИА в анамнезе) – 2 балла, V (Vascular disease) – сердечно-сосудистые заболевания, такие как перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, атеросклеротические бляшки в аорте – 1 балл, A (Age 65–74) – возраст 65–74 года – 1 балл, Sc (Sex category, i.e. female sex) – женский пол – 1 балл. Необходимость разработки новой шкалы, помимо использовавшейся в прежние годы $CHADS_2$, была связана с тем, что в шкале $CHADS_2$ имеет место недооценка пожилого возраста, принадлежности к женскому полу и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний как факторов риска тромбоэмболических осложнений. В отличие от шкалы $CHADS_2$, согласно которой факторы риска были разделены на категории высокого, умеренного и низкого риска, в шкале CHA_2DS_2-VASc факторы риска делятся на большие, оцениваемые в 2 балла каждый, и клинические «небольшие», оцениваемые в 1 балл каждый. К большим факторам риска, кроме перенесенных ишемических инсультов и ТИА, относят пожилой возраст ⩾ 75 лет (по шкале $CHADS_2$ пожилой возраст расценивался как умеренный фактор риска и оценивался в 1 балл). К клиническим «небольшим» факторам риска, кроме умеренных факторов по шкале $CHADS_2$, таких как сердечная недостаточность/систолическая левожелудочковая дисфункция, артериальная гипертензия, сахарный диабет, причислены сердечно-сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, атеросклеротические бляшки в аорте), возраст 65–74 года и женский пол, относившиеся по шкале $CHADS_2$ к слабым факторам риска и не получавшие оценку в баллах.

Таблица 3

Факторы риска ишемического инсульта и других системных тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП по шкале CHA_2DS_2-VASc (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Факторы риска	Оценка, баллы
«Большие»	
Перенесенные ишемические инсульты и ТИА	2
Возраст ⩾ 75 лет	2
Клинические «небольшие»	
Сердечная недостаточность/систолическая левожелудочковая дисфункция (фракция выброса ⩽ 40%)	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Сердечно-сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, включая предшествовавшие реваскуляризации, ампутации или ангиографическое подтверждение заболевания периферических артерий, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

При наличии хотя бы одного «большого» фактора риска или как минимум двух клинических «небольших» факторов риска больному следует назначить антикоагулянтную терапию (*табл. 4*). Если же имеется только один клинический «небольшой» фактор риска, больному можно назначить или антикоагулянтную терапию, или аспирин в дозе 75–325 мг в сутки (дозы аспирина 75–100 мг безопаснее более высоких доз). В новых рекомендациях подчеркнуто, что даже при наличии всего лишь 1 балла риска тромбоэмболических осложнений предпочтение все-таки следует отдавать антикоагулянтной терапии. При отсутствии факторов риска антикоагулянты не назначаются, решается вопрос о назначении аспирина в дозе 75–325 мг в сутки либо принимается решение вовсе не назначать антиагрегантную терапию. Рекомендации советуют отдавать предпочтение отсутствию антитромботической терапии, т.к. риск геморрагических осложнений на фоне терапии аспирином может превысить невысокий риск тромбоэмболических осложнений у этой категории больных.

Прежде, чем назначить антитромботическую терапию, рекомендуется оценить риск больших кровотечений у больного с ФП по шкале HAS-BLED, где H (Hypertension) – артериальная гипертензия – 1 балл риска больших кровотечений; A (Abnormal renal and liver function) – нарушенная функция почек и печени – по 1 баллу каждая, при этом значимым нарушением функции почек, приводящим к увеличению риска кровотечений, считаются гемодиализ, трансплантация почки или увеличение

Таблица 4

Подходы к выбору терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Категории риска	Оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один «большой» фактор риска или два и больше клинически «небольших» факторов риска	⩾ 2	Оральные антикоагулянты
Один клинический «небольшой» фактор риска	1	Или оральный антикоагулянт, или аспирин в дозе 75–325 мг в сутки, предпочтение отдается оральному антикоагулянту
Нет факторов риска	0	Или аспирин в дозе 75–325 мг сутки, или отсутствие антитромботической терапии, предпочтение отдается отсутствию антитромботической терапии

уровня креатинина в сыворотке крови ⩾ 200 мкмоль/л, значимым нарушение функции печени считается цирроз или повышение уровня билирубина в два раза выше верхней границы нормы и уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы в три раза выше верхней границы нормы; S (Stroke) – инсульт – 1 балл; B (Bleeding) – кровотечения в анамнезе – 1 балл; L (Labile INRs – лабильное МНО – 1 балл; E (Elderly) – возраст > 65 лет – 1 балл; D (Drugs or alcohol) – употребление наркотиков или злоупотребление спиртными напитками – 1 балл каждое (*табл. 5*).

Выделяют три категории риска больших кровотечений: низкий, умеренный и высокий. При отказе от антитромботической терапии при ФП имеет значение лишь высокий риск больших кровотечений. О высоком риске следует думать при оценке по шкале HAS-BLED ⩾ 3 балла. Тем не менее, взвешивая риск тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений, врач иногда склоняется в пользу антитромботической терапии даже при высоком риске кровотечений. В частности, пожилые люди, с одной стороны, имеют высокий риск развития инсульта на фоне ФП, с другой стороны, пожилой возраст сам по себе является фактором риска кровотечений, кроме того, у пожилых, как правило, имеются сопутствующие заболевания, являющиеся дополнительными факторами риска инсульта и кровотечений. Следует обратить внимание, что риск кровотечений на фоне приема аспирина у пожилых таков же, как и на фоне приема варфарина в дозах, обеспечивающих безопасный «коридор» МНО (2,0–3,0). Риск интракраниальных кровотечений у пожилых увеличивается лишь при значениях МНО > 3,5–4,0. Рекомендации вести больных пожилого возраста на цифрах МНО 1,8–2,5 с целью уменьшения вероятности больших кровотечений, не имеют под собой достаточной доказательной базы [1]. Напротив, когортные исследования показали, что при значениях МНО 1,5–2,0 риск ишемических инсультов увеличивается в 2 раза [1]. В новых рекомендациях подчеркнуто, что при приеме варфарина независимо от возраста значения МНО < 2,0 не рекомендованы. Прием варфа-

Таблица 5

Шкала HAS-BLED для стратификации риска кровотечений (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Обозначение	Клиническая характеристика	Оценка в баллах
H (Hypertension)	Артериальная гипертензия	1
A (Abnormal renal and liver function)	Нарушение функции почек и/или печени (1 балл каждое)	1 или 2
S (Stroke)	Инсульт	1
B (Bleeding)	Кровотечение в анамнезе	1
L (Labile INRs)	Лабильное МНО	1
E (Elderly)	Возраст > 65 лет	1
D (Drugs or alcohol)	Употребление наркотиков и/или злоупотребление спиртными напитками (1 балл каждое)	1 или 2

рина в дозах, обеспечивающих целевые уровни МНО (2,0–3,0), уменьшает относительный риск любых инсультов у больных с неклапанной ФП на 64% по сравнению с плацебо при условии стабильности целевых уровней МНО [7]. Как показали многоцентровые контролируемые исследования, протективные свойства варфарина имеют место лишь в случае, если целевое МНО поддерживается не меньше 60% времени приема варфарина. В реальной жизни довольно часто больные имеют целевые значения МНО не более 50% времени приема варфарина. В таких ситуациях эффект варфарина практически равен эффекту плацебо. К сожалению, фармакокинетические свойства варфарина обеспечивают препарату частую нестабильность МНО. Аспирин не может быть альтернативой варфарину у больных высокого риска тромбоэмболических осложнений, т.к. по результатам мета-анализа относительный риск тромбоэмболических осложнений и любых инсультов на фоне приема аспирина оказался на 39% выше по сравнению с варфарином [1]. Исследование ACTIVE A (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events – Aspirin arm) продемонстрировало достоверное уменьшение относительного риска инсультов на 28% ($p = 0,01$) на фоне терапии аспирином в сочетании с клопидагрелем по сравнению с терапией одним аспирином [8]. Таким образом, у больных, которые по тем или иным причинам не могут принимать варфарин, может быть рассмотрен вопрос о назначении аспирина в комбинации с клопидогрелем (класс показаний IIa, уровень доказательности B) [1].

С появлением новых антикоагулянтов открывается реальная возможность выбора эффективных и безопасных препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) в октябре 2010 г. одобрило применение одного из них, дабигатрана этексилата (препарат Прадакса) в дозе 150 мг 2 раза в сутки для профилактики инсульта при ФП. Дабигатрана этексилат является прямым ингибитором тромбина, применение которого не требует рутинного лабораторного мониторинга показателей коагуляционной системы. В Европе ожидается регистрация показаний «профилактика инсульта при ФП» для обеих доз дабигатрана этексилата (150 и 110 мг 2 раза в сутки). У больных с низким и умеренным риском кровотечений (оценка по шкале HAS-BLED 0–2 балла) в качестве альтернативы варфарину может быть использован дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки, позволяющей улучшить эффективность протективной терапии. У больных высокого риска кровотечений (оценка по шкале HAS-BLED ⩾ 3 балла) дабигатрана этексилат рекомендуется в меньшей дозе – 110 мг 2 раза в сутки. В этой дозе препарат также эффективно, как варфарин, предупреждает ишемические инсульты и системные эмболии при меньшем риске интракраниальных геморрагий и больших кровотечений. Кроме того, доза дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки может рассматриваться не только как альтернатива варфарину, но и как альтернатива аспирину у больных с невысоким риском тромбоэмболических осложнений на фоне ФП (оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc 1 балл), т.к. предполагается, что риск интракраниальных геморрагий и больших кровотечений на фоне приема 110 мг дабигатрана этексилата 2 раза в сутки ниже, чем при приеме не только непрямых антикоагулянтов, но и, возможно, аспирина [1].

В новых рекомендациях большое внимание уделено вопросам комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами и антиагрегантами. Чаще всего комбинированная терапия требуется у больных с ФП в сочетании с ИБС, атеросклеротическим поражением сонных артерий, артерий нижних конечностей. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами в сочетании с аспирином при стабильном течении сосудистых заболеваний не уменьшает риск инсульта и других сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, но существенно увеличивает риск геморрагических осложнений [1]. Применение комбинированной терапии оправдано лишь у больных с острым коронарным синдромом и у больных, прошедших ангиопластику коронарных артерий со стентированием. Частота больших кровотечений на фоне кратковременной (30 дней) тройной терапии (варфарин, аспирин, клопидогрель) невелика и составляет 2,6–4,6%, увеличиваясь до 7,4–10,3% к 12 месяцу [1]. Алгоритмы комбинированной терапии представлены в *таблице 6*.

У больных, которые перенесли ишемический инсульт или другие системные эмболии на фоне приема непрямых антикоагулянтов и целевых значений МНО (2,0–3,0), целесообразно увеличить дозу непрямого антикоагулянта до значений МНО 3,0–3,5, а не добавлять антиагреганты (класс показаний IIb, уровень доказательности C).

В новых европейских рекомендациях две стратегии ведения больных с ФП (контроль синусового ритма и контроль частоты сердечных сокращений – ЧСС) не противопоставляются друг другу. Стратегия ведения больного в каждом конкретном случае выбирается индивидуально, с учетом формы ФП,

Таблица 6

Алгоритмы комбинированной антитромботической терапии у больных с ФП после ангиопластики коронарных артерий со стентированием (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Риск кровотечений	Вид стентирования	Вид стента	Схема антитромботической терапии
Низкий или умеренный (HAS-BLED 0–2)	Плановое	Без покрытия	**1 месяц:** тройная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + аспирин ⩽ 100 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут. **Пожизненно:** НА (МНО 2,0–3,0) в виде монотерапии.
	Плановое	С покрытием	**От 3** (покрытие sirolimus, everolimus и tacrolimus) **до 6 месяцев** (покрытие paclitaxel): тройная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + аспирин ⩽ 100 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут. **До 12 месяцев:** комбинированная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + клопидогрель 75 мг/сут (или аспирин 100 мг/сут). **Пожизненно:** НА (МНО 2,0–3,0)
	ОКС	С покрытием или без	**6 месяцев:** тройная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + аспирин ⩽ 100 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут. **До 12 месяцев:** комбинированная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + клопидогрель 75 мг/сут (или аспирин 100 мг/сут). **Пожизненно:** НА (МНО 2,0–3,0)
Высокий (HAS-BLED ⩾ 3)	Плановое	Без покрытия*	**2–4 недели:** тройная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + + аспирин ⩽ 100 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут. **Пожизненно:** НА (МНО 2,0–3,0)
	ОКС	Без покрытия*	**4 недели:** тройная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + аспирин ⩽ 100 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут. **До 12 месяцев:** комбинированная терапия НА (МНО 2,0–2,5) + +клопидогрель 75 мг/сут (или аспирин 100 мг/сут). **Пожизненно:** НА (МНО 2,0–3,0)

Примечание. НА – непрямые антикоагулянты, ОКС – острый коронарный синдром.

* По возможности следует избегать применения стентов с лекарственным покрытием, в случае применения стентов с лекарственным покрытием тройная терапия должна быть более длительной – до 3–6 месяцев.

длительности ее существования, возраста больного, сопутствующих заболеваний, размера левого предсердия и других показателей. В течение всей жизни больного, страдающего ФП, врач должен заботиться об адекватном контроле ЧСС не зависимо от того, какая форма ФП имеет место у больного, постоянная, персистирующая или короткий эпизод нарушения ритма при пароксизмальной форме. После публикации результатов исследования RACE II целевые значения верхнего предела ЧСС при постоянной форме ФП стали менее жесткими. Исследование RACE II не показало достоверности различия в частоте достижения комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу ХСН, инсульты, системные эмболии, большие кровотечения, синкопальные состояния, устойчивые желудочковые тахикардии, внезапная смерть, угрожающие жизни побочные эффекты от применения препаратов для контроля ЧСС, имплантация постоянного электрокардиостимулятора в связи с брадикардией и кардиовертера-дефибриллятора в связи с желудочковыми нарушениями ритма) между группой больных со строгим контролем ЧСС на фоне постоянной формы ФП (< 80 ударов в 1 минуту в покое) и группой больных с мягким (снисходительным) контролем ЧСС (< 110 ударов в 1 минуту в покое) [9]. В этой связи исходно рекомендуется выбирать стратегию мягкого контроля ЧСС (< 110 ударов в 1 минуту в покое) и переходить на стратегию строгого контроля ЧСС (< 80 ударов в 1 минуту в покое и < 110 ударов в 1 минуту при умеренной физической нагрузке) только в случае сохраняющейся симптоматики и плохой переносимости ЧСС в покое > 80 ударов в 1 минуту и при нагрузке > 110 ударов в 1 минуту. В случае, если наращивание дозы препарата не позволяет добиться адекватного контроля ЧСС, используют комбинации ритм-урежающих препаратов. При сохраняющейся симптоматике, несмотря на строгий контроль ЧСС, следует отдать предпочтение стратегии контроля синусового ритма. Если контроль синусового ритма невозможен, прибегают к радиочастотной деструкции АВ соединения и имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

Алгоритм выбора препаратов для адекватного контроля ЧСС при ФП в зависимости от сопутствующей патологии представлен на *рисунке 3*.

Как для хронического, так и для острого контроля ЧСС чаще всего используются β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и дигоксин. Больным с ХСН противопоказано применение блокаторов медленных кальциевых каналов в силу их отрицательного инотропного действия. В случае недостижения целевых значений ЧСС у больных с ХОБЛ на фоне терапии блокаторами медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и дигоксином могут быть использованы малые дозы селективных β_1-адреноблокаторов. Амиодарон также может применяться для достижения целевых значений ЧСС, если ФП остается симптомной на фоне приема β-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и дигоксина.

Новый антиаритмический препарат III класса – дронедарон также способен контролировать частоту желудочковых ответов в момент перехода на ФП [1, 10, 11]. В исследовании ERATO добавление дронедарона к стандартной ритм-урежающей терапии ФП (β-блокаторы, дигоксин или блокаторы медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда) позволило уменьшить среднюю суточную частоту желудочковых ответов на 11,7 ударов в 1 минуту уже к 14 дню лечения ($p < 0,001$) [10]. Ритм-урежающий эффект дронедорона сохранялся в течение всего периода исследования (шесть месяцев). Примечательно, что ритм-урежающие свойства препарата во время физической нагрузки были более выраженными, чем в покое (среднее урежение ритма на 24,5 удара в 1 минуту к 14 дню терапии по сравнению с частотой при физической нагрузке на этапе включения в исследование; $p < 0,001$). Дронедорон прекрасно сочетался с другими ритм-урежающими препаратами, не потенцируя их побочные эффекты, было отмечено лишь увеличение на 41% концентрации дигоксина в сыворотке крови. В новых европейских рекомендациях дронедарон предлагается в качестве препарата для контроля ЧСС в момент рецидивов ФП, применение его при постоянной форме ФП пока еще не одобрено [1].

В рекомендациях даны четкие указания в отношении тактики ведения больных с недавно развившейся ФП (*рис. 4*).

Для медикаментозной кардиоверсии при наличии структурных заболеваний сердца (низкая фракция выброса, наличие гипертрофии левого

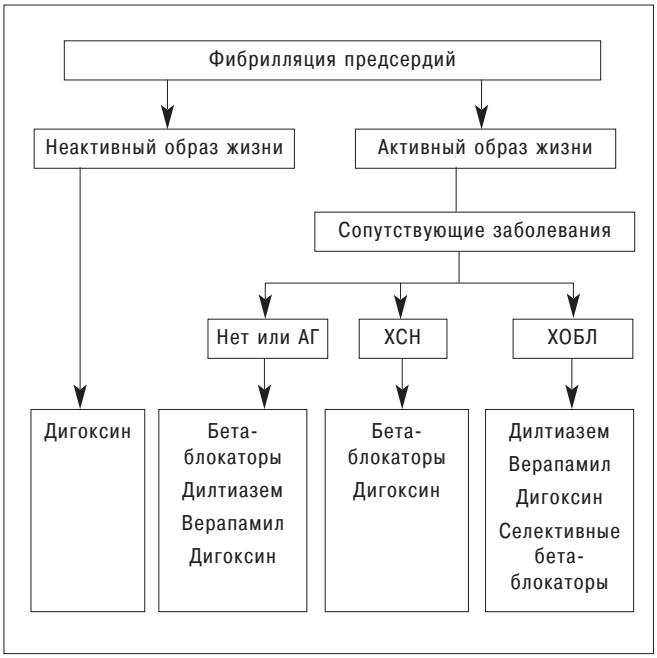


Рисунок 3. Алгоритм выбора препаратов для адекватного контроля ЧСС при постоянной форме ФП в зависимости от сопутствующей патологии (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

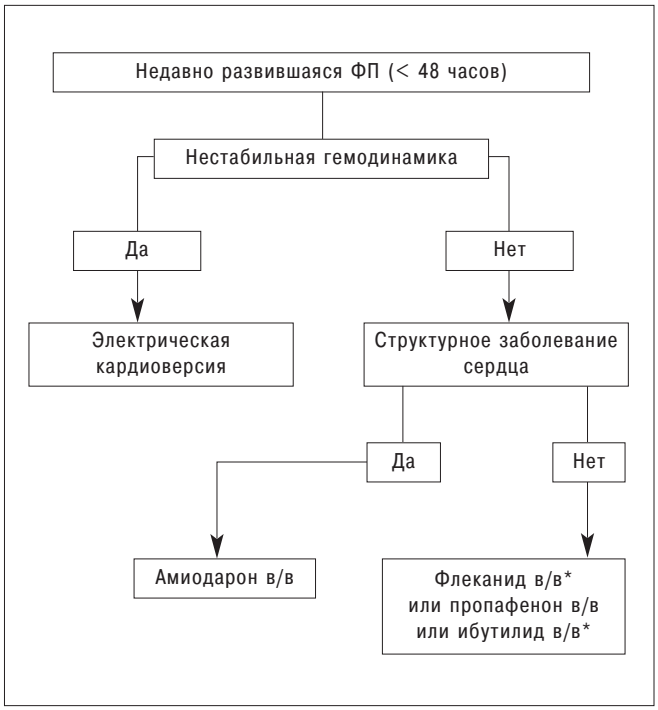


Рисунок 4. Алгоритм восстановления синусового ритма у больных с недавно развившейся (< 48 часов) ФП (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Примечание. * Препараты не зарегистрированы в Российской Федерации.

желудочка и т.д.) рекомендован лишь один препарат – амиодарон. Из препаратов, рекомендованных у больных без структурных изменений в сердце, в Российской Федерации зарегистрирован только пропафенон. Дозы препаратов, рекомендованные для медикаментозной кардиоверсии, представлены в *таблице 7.*

В таблице 7 представлен препарат принципиально нового класса антиаритмиков, задерживающих реполяризацию миокарда предсердий (atrial repolarization-delaying agents – ARDAs) – вернакалант [11]. Препараты этого класса обладают высокой селективной афинностью к Kv1.5-каналам, ответственным за процессы реполяризации в предсердной ткани. Kv1.5-каналы представлены преимущественно в миокарде предсердий, их экспрессия в желудочках невелика, благодаря чему, как полагают, проаритмогенное действие ARDAs и негативное влияние на интервал QT минимальны [11–13]. В 2010 г. вернакалант включен в список препаратов, рекомендованных для фармакологической кардиоверсии недавно развившейся ФП [1].

Произошли изменения и в выборе антиаритмических препаратов для контроля синусового ритма после кардиоверсии или спонтанного восстановления. Алгоритм выбора антиаритмического препарата в зависимости от вида патологии, на фоне которой появилась ФП, представлен на *рисунке 5.*

В Европейских рекомендациях по лечению ФП 2010 г. новый антиаритмический препарат III класса дронедарон рекомендован в качестве препарата первой линии для контроля синусового ритма как у больных без структурных заболеваний сердца, так и при любой ассоциированной сердечно-сосудистой патологии, за исключением ХСН III–IV функциональных классов по NYHA и нестабильной ХСН II функционального класса [1].

Амиодарон по-прежнему остается самым эффективным резервным (препарат второй линии терапии) антиаритмическим препаратом для контроля синусового ритма у больных с симптомными, частыми рецидивами ФП. Альтернативой амиодарону может быть радиочастотная катетерная абляция, особенно у молодых больных с симптомной пароксизмальной формой ФП, резистентной хотя бы к одному антиаритмическому препарату первой линии. У молодых больных с симптомной пароксизмальной формой ФП при отсутствии значимых структурных изменений в сердце радиочастотная катетерная абляция может быть даже методом первого выбора и альтернативой исходной медикаментозной терапии [1, 14].

Таблица 7

Препараты и дозы для медикаментозной кардиоверсии при недавно развившейся (< 48 часов) ФП (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Препарат	Доза	Последующая доза	Осложнения
Амиодарон	5 мг/кг в/в в течение 1 часа	50 мг/час	Флебит, гипотония. Замедляет желудочковый ритм. Отсроченное восстановление синусового ритма
Флекаинид*	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 200–300 мг per os	–	Нельзя назначать больным со структурными заболеваниями сердца. Вызывает удлинение QRS и, соответственно, интервала QT. Может вызвать увеличение частоты желудочкового ритма при трансформации ФП в трепетание предсердий с проведением 1:1
Ибутилид*	1 мг в/в в течение 10 минут	1 мг в/в в течение 10 минут через 10 минут после первой дозы	Может вызвать удлинение QT и развитие желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Необходимо контролировать зубцы T-U или удлинение QT. Замедляет желудочковый ритм
Пропафенон	2 мг/кг в/в в течение 10 минут или 450–600 мг per os	–	Нельзя назначать больным со структурными заболеваниями сердца. Может вызвать удлинение QRS. Несколько замедляет частоту желудочкового ритма, но может вызвать ее увеличение при трансформации ФП в трепетание предсердий с проведением 1:1
Вернакалант*	3 мг/кг в/в в течение 10 минут	Инфузия 2 мг/кг в/в в течение 10 минут через 15 минут после первой дозы	Изучался только в клинических исследованиях. Недавно рекомендован к одобрению для клинического применения в Европе

Примечание. * Препараты не зарегистрированы в Российской Федерации.

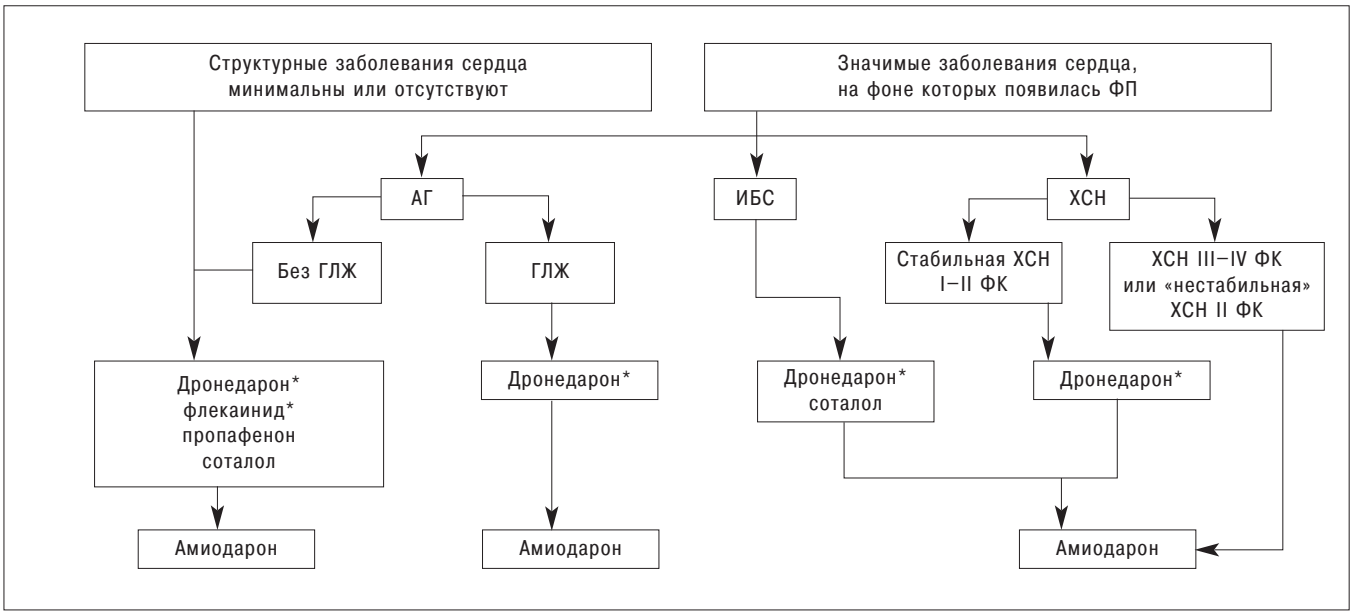


Рисунок 5. Алгоритм выбора антиаритмических препаратов для контроля синусового ритма в зависимости от вида патологии, на фоне которой появилась ФП (адаптировано из A.J.Camm и соавт. [1])

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

* Препараты не зарегистрированы в Российской Федерации, регистрация дронедарона ожидается в 2011 г.

Внедрение в повседневную клиническую практику новых рекомендаций по лечению ФП, новых антиаритмических препаратов, новых антикоагулянтов позволит не только улучшить качество жизни больных, но и позитивно повлиять на отдаленный прогноз и исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31(19): 2369–429.
2. Dorian P., Singh B.N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. Eur Heart J 2008; 10 (Suppl. H): 11–31.
3. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J., et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007; 357: 987–99.
4. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M., et al. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 668–78.
5. Patel C., Yan G.-X., Peter R., Kowey P.R. Dronedarone. Circulation 2009; 120: 636–44.
6. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
7. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
8. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G., et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–78.
9. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010; 362: 1363–73.
10. Davy J. M., Herold M., Hoglund C., et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J 2008; 156: 527–9.
11. Savelieva I., Camm A.J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. Europace 2008; 10(6): 647–65.
12. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C., et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008; 117: 1518–25.
13. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B., et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 652–9.
14. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 349–61.

НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН: ОБЩЕЕ И ОСОБЕННОСТИ

Проведен анализ развития и течения нарушений мозгового кровообращения у мужчин и женщин. Представлены данные эпидемиологии состояний этой нозологической группы. Дана краткая характеристика факторов риска инсульта. Перечислены основные рекомендации по первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта, а также особенности его лечения.

Ключевые слова: женщины, инсульт, эпидемиология, профилактика, лечение.

The analysis of development and clinical course of stroke in men and women is performed. There is an epidemiological data on this nosological group. Authors give brief characteristics of risk factors of stroke, present main recommendations on primary and secondary prevention of ischemic stroke and principles of its treatment.

Key words: women, stroke, epidemiology, prophylaxis, treatment.

Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер

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

Городская больница №59, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан Темирсултанович, *д.м.н., врач-кардиолог клинико-экспериментальной лаборатории ГКБ № 59 Департамента здравоохранения г. Москвы*

Адрес: *127473 Москва, ул. Достоевского, д. 31/33,*
e-mail: *sayruslan@mail.ru*

Нарушения мозгового кровообращения остаются серьезной медико-социальной проблемой современного общества. Заболевания этой группы являются основными причинами смертности и стойкой утраты трудоспособности взрослого населения по всему миру, в том числе и в Российской Федерации [1, 2].

Традиционно выделяют бессимптомные (выявляемые только при инструментальном обследовании стеноз сонных артерий и «немой» инфаркт мозга) и клинически явные случаи нарушения мозгового кровообращения, а в числе последних – хронические (дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ) и острые случаи болезни (транзиторная ишемическая атака – ТИА, инсульт). ДЭ – прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга, приводящая к структурным церебральным изменениям и возникновению одного или нескольких неврологических синдромов, снижению критики к своему состоянию, нарастанию дезадаптации очаговых неврологических расстройств. Острое нарушение мозгового кровообращения может протекать по типу ТИА (неврологический дефицит регрессирует в течение 24 часов после появления первых симптомов) или собственно инсульта (неврологический дефицит, сохраняющийся более суток). В зарубежной клинической практике все большее распространение получает термин «острый ишемический цереброваскулярный синдром» [3], что связано с трудностями дифференцировки транзиторных и стойких нарушений мозгового кровообращения притом, что лечение заболевания должно быть начато как можно раньше, часто еще до установления истинной причины возникновения очаговой неврологической симптоматики.

Эпидемиология

Бессимптомный стеноз каротидных артерий является одним из важных факторов риска развития инсульта [4, 5]. По данным мета-анализа 8 исследований бессимптомные случаи стеноза каротидных артерий (⩾ 50% просвета сосуда) у мужчин встречаются в два раза чаще, чем у женщин: в возрасте до 70 лет у 4,8 и 2,2%, в возрасте страше 70 лет – у 12,5 и 6,9% соответственно [6]. Этот результат был подтвержден при проведении мета-регрессионного анализа, в котором учитывались возраст, объем исследований, их география, год проведения, качество, а также метод, использовавшийся для определения стеноза [6].

Эпидемиология хронических нарушений мозгового кровообращения в нашей стране остается неизученной. Частота случаев острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта) в России составляет около 450 тыс. в год или 2,4 случая заболевания на 1000 населения [2], что почти вдвое ниже заболеваемости в США [7]. Следует отметить, что уровень заболеваемости инсультом в России может быть недооценен по объективным причинам. Так, например, известно, что от 11 (в возрасте 55–64 года) до 43% (среди лиц ⩾ 85 лет) случаев инсульта остаются не диагностированными вследствие скудной симптоматики заболевания [7].

О заболеваемости инсультом мужчин и женщин в России можно судить по данным Национального регистра инсульта. В частности, известно, что стандартизованный показатель заболеваемости в России в когорте мужчин на 45% выше, чем у женщин (3,2 и 2,2 случая на 1000 населения) [2]. Это соотношение случаев инсульта у мужчин и женщин сопоставимо с таковым в американской, и вдвое выше, чем в западноевропейской популяции [8]. Вместе с тем, исследования в США, выполненные в последние годы, демонстрируют, что заболеваемость инсультом у мужчин и женщин практически сравнялась (5,3 и 5,1 случаев на 1000 человек в год) [7].

Смертность от инсульта в России составляет 123 случая на 100 тыс. взрослого населения. При этом в первые 30 дней после инсульта умирает каждый третий (от 14 до 20% в США), а в течение года – около половины всех больных [1]. Инсульты остаются также и лидирующей причиной инвалидизации населения: 31% пациентов, перенесших инсульт, в повседневной жизни необходима посторонняя помощь, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь около 20% выживших больных возвращаются к прежней работе [1].

Динамика показателя летальности от инсульта в российской популяции неизвестна. По данным американских исследований в период с 1997 по 2007 гг. отмечено существенное снижение показателя 30-дневной летальности от инсульта у мужчин (с 23 до 14%), но не у женщин (с 21 до 20%) [7]. Продолжает сохраняться и другая тенденция – женщины по-прежнему составляют не менее 60% всех умерших от инсульта [7]. Во многом это связано с большей долей в популяции женщин пожилого возраста, отчасти – с высоким (более чем в 2 раза выше, чем у мужчин) риском смерти в возрасте до 50–54 лет [9, 10]. Кроме того, при анализе результатов 29 когортных исследований Appelros P. и соавт. показали, что в 26 из них риск летального исхода у женщин был выше, чем у мужчин. Выше (на 25%) был и суммарный риск смерти женщин [8]. Важно отметить, что даже при благополучном госпитальном исходе восстановление женщин после инсульта происходит медленнее, чем у мужчин, как в течение первого года, так и в последующие 5 лет после клинического события [11].

Патогенез

Факторы риска

В настоящее время принято выделять немодифицируемые, модифицируемые, частично модифицируемые и потенциальные факторы риска развития инсульта (последние две группы часто объединяют) [12]. К числу немодифицируемых факторов относятся возраст, мужской пол, низкая масса тела при рождении, негроидная раса, генетическая предрасположенность. Модифицируемыми факторами риска являются курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, фибрилляция предсердий, бессимптомный стеноз каротидных артерий, заместительная гормональная терапия и оральная контрацепция, употребление с пищей избыточного количества натрия, низкая физическая активность, ожирение, другие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечная недостаточность, заболевания артерий нижних конечностей), серповидноклеточная анемия [12]. К потенциальным и вместе с тем частично модифицируемым факторам риска инсульта относятся мигрень (с аурой), метаболический синдром, алкоголизм, наркомания, синдром обструктивного апноэ сна, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, воспалительные заболевания [12].

Роль отдельных факторов риска в развитии инсульта у мужчин и женщин может быть неодинакова. Так, например, с возрастом риск развития инсульта у женщин увеличивается более существенными темпами, чем у мужчин. Больший риск развития инсульта у женщин определяет также и семейный анамнез заболевания, особенно при наличии указания на перенесенный инсульт у матери, причем независимо от возраста его возникновения [13]. Значительно увеличивает риск развития инсульта у женщин сочетание курения и применения средств оральной контрацепции (более чем в 7 раз по сравнению с некурящими и не принимающими гормональные препараты) [14]. С большим риском инсульта у женщин (2,1 против 1,4 у мужчин) ассоциирует наличие мигрени с аурой [15].

Структура инсультов

Известно, что в структуре инсультов доминируют случаи ишемического генеза заболевания

Трентал® улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения*

Показания к применению:

нарушения мозгового кровообращения**

нарушение кровообращения в сетчатке и сосудах оболочки глаза

отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха

нарушение периферического кровообращения:
- атеросклеротического генеза («перемежающаяся хромота», диабетическая ангиопатия)
- трофические нарушения (в том числе трофические язвы голеней, гангрена)

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ sanofi aventis Главное – здоровье

* Инструкция по применению препарата.
**Последствия церебрального атеросклероза: нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти; ишемические и постинсультные состояния.
Рег. номера: П № 014229/02 от 02.06.2008, П № 014747/01 от 15.12.2008, П № 014229/01 от 21.05.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

sanofi aventis Главное – здоровье

Представительство акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция).
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721–14–00,
факс: (495) 721–14–11. http://www.sanofi-aventis.ru. RU.PEN.11.03.12.

Трентал® пентоксифиллин

(69–87% всех случаев), реже обнаруживаются внутримозговые (10–19%) и нетравматические субарахноидальные (3–6%) кровоизлияния [7, 16]. По данным мета-анализа 17 когортных исследований случаи ишемического и геморрагического инсульта у мужчин регистрируются на 55 и 60% чаще, чем у женщин [8]. Частота возникновения субарахноидальных кровоизлияний, а также инсультов с неустановленной этиологией у мужчин и женщин одинакова [8]. Вместе с тем, анализируя причины ишемического инсульта Förster A и соавт. отметили, что у женщин атеросклеротическая окклюзия крупных сосудов мозга отмечается реже, чем у мужчин (в 10 и 26% случаев соответственно). Напротив, причиной инсульта у женщин вдвое чаще является кардиоэмболия сосудов мозга (у 44 и 28% больных, соответственно) [17]. Это наблюдение подтверждается результатами и других исследований [8, 18].

Первичная профилактика ишемического инсульта

Учет немодифицируемых факторов риска (возраст, пол, семейный анамнез инсульта) необходим с целью определения прогноза течения хронической недостаточности мозгового кровообращения и риска развития инсульта. Важность этого подчеркивается в рекомендациях AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association), в которых отмечается, что определение риска инсульта с помощью многофакторной модели (например, Framingham Stroke Risk) должно быть выполнено у каждого пациента. Это позволит идентифицировать больных, у которых может быть достигнута максимальная польза от терапевтических вмешательств [12].

Определение модифицируемых факторов риска важно с точки зрения необходимости их коррекции, что в первую очередь, направлено на улучшение прогноза для жизни больного. Рекомендации AHA/ASA по первичной профилактике инсульта в отношении выявления и коррекции артериальной гипертензии, дислипидемии, лечения больных сахарным диабетом не отличаются от таковых в специализированных руководствах по ведению больных соответствующих категорий. Кроме того, экспертами AHA/ASA даны сформулированы рекомендации по изменению образа жизни, увеличению физической активности, прекращению курения [12]. Например, подчеркивается, что снижение риска развития инсульта может быть достигнуто при умеренных или интенсивных аэробных физических упражнениях (ходьба, пробежки, прогулки на велосипеде, работа на приусадебном участке, танцы и/или плавание) продолжительностью не менее 150 и 75 мин в неделю соответственно. Кроме того, сделан акцент на необходимости мотивировать пациентов с избыточной массой тела или ожирением на снижение массы тела. Однако в тексте рекомендаций AHA/ASA не учтено, что эффективность некоторых профилактических мероприятий может быть неодинаковой у мужчин и женщин. Так, например, известно, что приверженность женщин к программам лечебной физкультуры (так же как и к диетическим рекомендациям) может быть относительно низкой, тогда как к средствам медикаментозного лечения – высокой [19]. Интересно, что более высокий уровень физической активности женщин по данным проспективного (9-летнего) когортного исследования не был связан с благоприятным прогнозом относительно развития ишемического инсульта, тогда как у мужчин умеренная и интенсивная физическая активность ассоциировала со снижением риска инсульта на 67% [20]. Схожий результат был отмечен и по итогам Фрамингемского исследования (32-летнее наблюдение) [21]. Тем не менее, при разговоре с пациентами, и особенно женщинами, врачам следует подчеркивать, что регулярные и дозированные физические нагрузки (в частности, ходьба) дают комплексный эффект, способствуя избавлению от привычки курения [22], существенному снижению массы жировой ткани [23], «тренировке» сердечно-сосудистой системы [24].

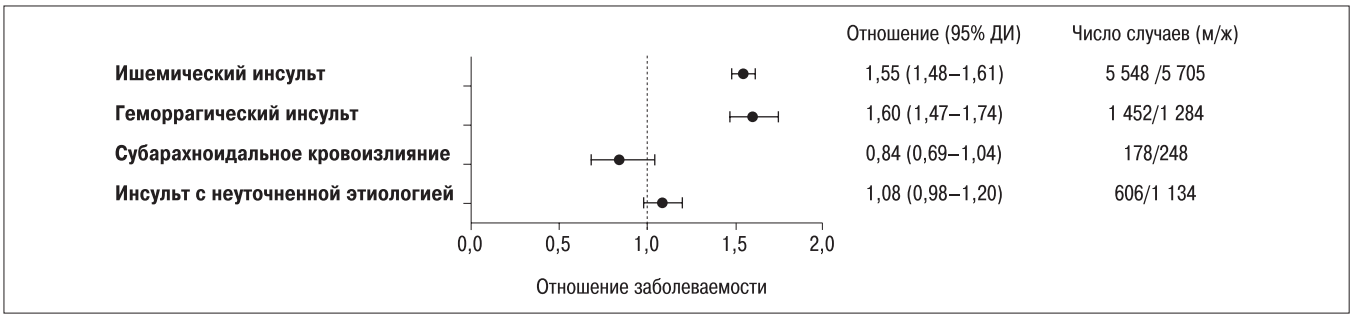


Рисунок 1. Отношение частоты случаев инсульта разной этиологии у мужчин и женщин (адаптировано из [8])

Следует также остановиться на клинической ценности врачебных наставлений о вреде курения. По данным целого ряда исследований после однократной беседы с врачом лишь около 2–3% людей бросают и не возобновляют привычку курить в течение 1 года, что соответствует одному случаю избавления от этой вредной привычки после подробных разъяснений, данных 40 больным [25]. Настойчивость врача (повторные наставления) способствует избавлению от привычки курения еще 1–3% пациентов [25]. Большего эффекта удается достичь при применении заменителей никотина и бупропиона [26, 27]. Однако следует учесть, что эффективность средств, направленных на избавление от привычки курения, у женщин ниже, а достигаемый эффект – часто непродолжителен [26–28]. Вместе с тем, как уже отмечалось выше, отказ женщин от курения чаще происходит на фоне их приверженности физическим тренировкам [22].

Вероятно, особое внимание при первичной профилактике инсульта у женщин должно быть уделено предупреждению кардиоэмболических случаев заболевания, частота которого у женщин существенно выше, чем у мужчин [8, 17, 18]. Одной из основных причин кардиоэмболического инсульта как известно является фибрилляция предсердий. В этой связи необходима организация активного выявления больных с фибрилляцией предсердий, причем целевым контингентом для проведения скрининга являются лица пожилого возраста (> 65 лет). С этой целью достаточным в большинстве случаев может оказаться пальпаторное определение нерегулярного пульса и последующее подтверждение диагноза с помощью ЭКГ исследования [12]. Последующее лечение следует планировать с учетом соответствующих рекомендаций, в которых основной акцент сделан на применении варфарина (с достижением целевого МНО 2,0–3,0), аспирина или его комбинации с клопидогрелем у больных высокого риска [12].

При назначении аспирина (100 мг/сут) женщинам без фибрилляции предсердий для первичной профилактики инсульта следует соотносить потенциальные преимущества и риск развития жизнеугрожающих кровотечений. Аспирин (в дозе от 75 до 325 мг) при отсутствии противопоказаний необходимо назначать женщинам высокого риска, а именно – при наличии ИБС, заболеваний периферических артерий, аневризмы брюшной аорты, хронической болезни почек или хронической почечной недостаточности, сахарного диабета, а также, если 10-летний риск сердечно-сосудистого события по Фрамингемской шкале ⩾ 20% [29].

Лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения

Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности, безусловно, должно базироваться на коррекции ключевых звеньев патогенеза заболевания – атеросклероза и артериальной гипертензии. С этой целью, как уже отмечалось выше, следует проводить адекватную антигипертензивную и липидснижающую терапию, применять антиагреганты, мотивировать больного к изменению питания и физической активности, избавлению от привычки курения. Все эти мероприятия при условии высокой приверженности к ним позволят снизить риск развития инсульта, а также других сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, как у мужчин, так и у женщин.

Специфическим для хронической цереброваскулярной недостаточности можно считать назначение вазоактивных препаратов, улучшающих церебральную гемодинамику и способствующих таким образом восстановлению мозговых функций (главным образом, когнитивных). Последнее представляется особенно важным, так как базовая терапия, включающая антигипертензивные препараты, статины и аспирин, не препятствует снижению у больных когнитивных функций и не снижает риск развития у них сосудистой деменции [30–32].

В числе вазоактивных препаратов, применяемых у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, наиболее изученным следует считать пентоксифиллин. Поиск[1] плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность пентоксифиллина у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, позволил обнаружить 7 источников [33–39]. Исследования были опубликованы в период с 1976 по 1996 гг. Во всех исследованиях анализировалась эффективность пентоксифиллина в дозе 1200 мг/сут (по 400 мг 3 раз/сут [33–36, 38, 39] или по 600 мг 2 раза/сут [37]). Продолжительность исследований варьировала от 6 до 36 недель, при этом длительность трех исследований составляла от 6 до 8 недель [33, 35, 37], двух – 12 и 16 недель [34, 36], двух – 36 недель [38, 39]. Всего в исследованиях приняли участие 444 пациента с верифицированной клинически и/или инструментально (с помощью компьютерной томографии) хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Во всех исследованиях

[1] Поиск выполнен в базе данных Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov), по спискам литературы обнаруженных источников и с помощью поисковой системы Google (www.google.ru).

были продемонстрированы положительные изменения клинических и/или психометрических характеристик заболевания. Эти изменения, по сравнению с плацебо, были наиболее отчетливы у больных, у которых наличие цереброваскулярного заболевания было подтверждено на основании строгих критериев, в частности инструментально [40].

Объединить результаты этих исследований для анализа их гетерогенности и получения суммарной оценки эффективности пентоксифиллина на основании анализа первичных критериев эффективности не представляется возможным. Это связано с тем, что в каждом исследовании учитывались разные критерии и для их оценки применялись разные шкалы и опросники. Однако объединение данных возможно при учете одного из вторичных критериев эффективности – изменения оценки по шкале Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG), с помощью которой оцениваются когнитивные и аффективные нарушения, соматические жалобы, социальное поведение и возможности самообслуживания. Мета-анализ данных трех исследований, в которых использовалась эта шкала, показывает, что применение пентоксифиллина приводит к статистически значимому улучшению состояния больных (*рис. 2*). В относительных единицах величина изменения оценки по шкале SCAG в группе пентоксифиллина составила 13,0 [36], 9,4 [37] и 6,9% [39], в группе плацебо 11,2; –2,4 и 4,3% соответственно. Обращает на себя внимание высокая гетерогенность результатов мета-анализа (I^2 = 73%). Анализ причин гетерогенности показал, что она объяснялась величиной изменения оценки по шкале SCAG в группе плацебо, т.е. зависела от априорной вероятности улучшения. В частности, было обнаружено, что чем более значительного улучшения на фоне применения плацебо удавалось достичь, тем менее эффективной была лекарственная терапия с применением пентоксифиллина (*рис. 3*). Наибольший эффект пентоксифиллина был зафиксирован в исследовании, в котором на фоне применения плацебо была зафиксирована отрицательная динамика психометрической оценки состояния здоровья больных.

Механизмы положительного влияния пентоксифиллина на течение хронической недостаточности мозгового кровообращения, в первую очередь, обусловлено увеличением церебрального

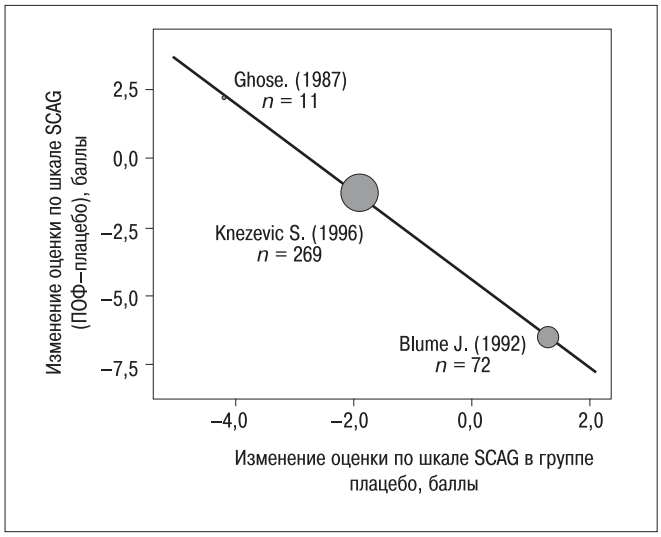


Рисунок 3. Эффективность пентоксифиллина обратно пропорциональна результату лечения больных с хроническим цереброваскулярным заболеванием в группе плацебо

Примечание. Отрицательные значения величины изменения оценки по шкале SCAG свидетельствуют о положительных изменениях в состоянии больных (выраженность когнитивных и аффективных нарушений, соматических жалоб, социальное поведение и возможность самообслуживания), положительные – об отрицательной динамике. ПОФ – пентоксифиллин.

	Пентоксифиллин			Плацебо				
Исследования	Среднее (баллы)	СО	*n*	Среднее (баллы)	СО	*n*	Вес	Разница средних 95% ДИ (баллы)
Chose 1978	–2	19,7	4	4,2	22	7	0,5%	2,20 [–23,06, 27,46]
Blume 1990	–5,15	6,28	33	1,31	6,76	39	37,0%	–6,46 [–9,48, –3,44]
Knezevic 1996	–3,1	10,4	137	–1,9	9	132	62,5%	–1,20 [–3,52, 1,12]
Total (95% CI)			**174**			**178**	**100%**	**–3,13 [–4,96, –1,29]**

Heterogeneity: Chi^2 = 7,51, df = 2 (P = 0,02): I^2 = 73%
Test for overall effect: Z = 3,34 (P = 0,0008)

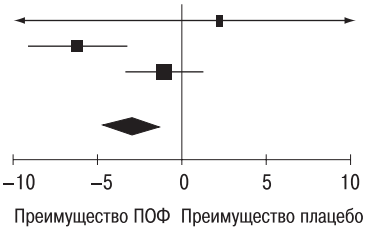


Рисунок 2. Изменение психометрических характеристик (по шкале SCAG) на фоне терапии пентоксифиллином (адаптировано из [32])

Примечания. СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал, ПОФ – пентоксифиллин. Анализ выполнен с помощью модели фиксированных значений.

кровотока и, соответственно, его резерва (за счет вазорелаксации и улучшения реологических свойств крови). Этот эффект пентоксифиллина был подтвержден в рандомизированных исследованиях – в одном экспериментальном [41], и в нескольких клинических [42, 43, 44, 45, 46]. В последних изучалось влияние пентоксифиллина на состояние церебрального кровотока при его внутривенном (однократно в дозе 200 мг) [42, 45] или пероральном приеме – однократном (400 и 800 мг) [46] или по 1200 мг/сут в течение 4 [43] и 8 недель [44]. В четырех из пяти исследований было отмечено положительное влияние пентоксифиллина на церебральный кровоток, как общий, так и региональный [42–44, 46]. Во всех этих исследованиях было отмечено, что максимальное увеличение церебрального кровотока происходит в областях с гипоперфузией – на 20% в исследовании [43] и 40% – в исследовании [44] по сравнению с 16% в общей группе больных и 0,4–0,7% – в группе контроля (лечение без пентоксифиллина) [43, 44]. В одном исследовании не было отмечено положительного влияния пентоксифиллина на церебральный кровоток [45]. Анализ результатов этого исследования позволил выделить две возможные причины этой «неудачи»: 1) слишком «скорое» повторное сканирование мозга (выполнено уже через 30 мин после внутривенного введения препарата в дозе 200 мг); 2) исходно высокий уровень церебрального кровотока (в среднем по группе – 63,4 ± 8,9 мл/100 г в минуту). Для сравнения, в похожих условиях (однократный пероральный прием 400 мг пентоксифиллина, исходная величина церебрального кровотока – 55,5 ± 13,9 мл/100 г в минуту) Bowton D.L. и соавт. зафиксировали увеличение церебрального кровотока только на фоне вдыхания воздуха, насыщенного CO2 (5%), и только через 4 ч после приема препарата в дозе 400 мг [46]. Увеличение церебрального кровотока через 2 ч удалось достичь при однократном приеме только 800 мг пентоксифиллина. Небольшой или даже отсутствие эффекта пентоксифиллина при исходно высоком уровне церебральной гемодинамики было отмечено неоднократно, как на примере больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [43, 44], так и у здоровых лиц [47]. Интересно, что у здоровых людей положительное влияние пентоксифиллина на церебральный кровоток (по сравнению с плацебо) было отмечено в необычных условиях, в частности, при имитации условий глубоководного погружения [48].

Результаты рандомизированных исследований, приведенные выше, указывают на эффективность применения пентоксифиллина у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в течение не менее 4 недель в терапевтической дозе (1200 мг/сут). При этом, на фоне применения препарата уже в течение первого месяца происходит увеличение церебрального кровотока, преимущественно в областях мозга с гипоперфузией, без развития синдрома «обкрадывания». Применение пентоксифиллина в течение 12 недель и более приводит к купированию симптоматики основного заболевания и улучшению психометрических характеристик. Вместе с тем, остается неизвестным, влияет ли пентоксифиллин при его назначении больным с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на прогноз заболевания. Эта гипотеза в рамках рандомизированных исследований ранее не проверялась. Неизученным также остается вопрос об эффективности пентоксифиллина у женщин. Вместе с тем, анализ литературы, проведенный нами ранее, показал, что этот препарат может иметь дополнительные преимущества у женщин с перемежающейся хромотой, а его аналог, специфический ингибитор фосфодиэстеразы цилостазол, – у женщин с ИБС [49].

Лечение в острый период ишемического инсульта

В соответствии с существующими рекомендациями, при ведении больных с ишемическим инсультом необходимо мониторировать стояние сердечно-сосудистой системы, применять поддерживающие медицинские технологии (ИВЛ), корригировать отдельные факторы риска (артериальную гипер– или гипотензию, гипер– или гипогликемию, гипертермию) [50]. Для восстановления церебрального кровотока в настоящее время рекомендуется внутривенное введение (по показаниям) рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (в дозе 0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза 90 мг) или при наличии противопоказаний – внутриартериальное введение тромболитического препарата [50]. Однако следует учесть, что проведение такого лечения имеет большое число ограничений (подробнее см. [50]). Интересные наблюдения получены при анализе эффективности тромболитической терапии с учетом пола больного. Объединение индивидуальных данных трех крупных клинических исследования (NINDS, ATLANTIS и ECASS II) показало, что внутривенный тромболизис с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в первые 6 ч с момента возникновения симптомов инсульта более эффективен у женщин, чем у мужчин (*рис. 4*) [51]. Анало-

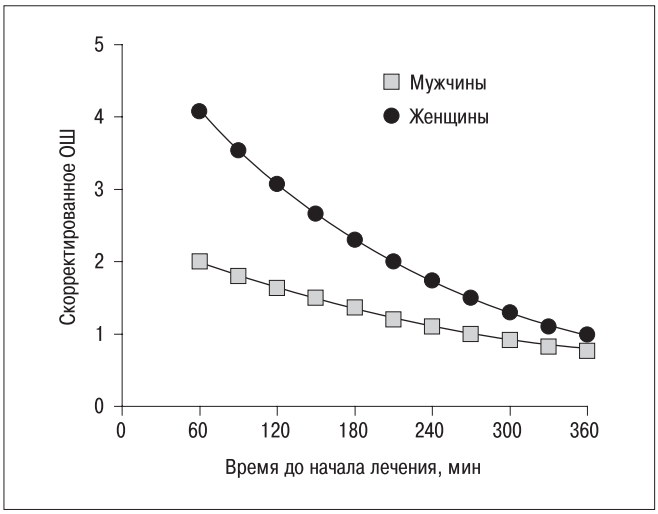


Рисунок 4. Эффективность внутривенного тромболизиса с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (адаптировано из [51])

Примечание. Эффективность лечения оценивалась по величине скорректированного отношения шансов (ОШ) восстановления функционального статуса больных (⩾ 1 по модифицированной шкале Rankin) в течение 90 дней после поступления.

гичное преимущество было обнаружено при анализе результатов внутриартериального тромболизиса [52].

Большинству пациентов в первые 24–48 ч после развития ишемического инсульта должен быть назначен аспирин в начальной дозе 325 мг [50]. Его эффективность (снижение риска смерти/повторного инсульта) у мужчин и женщин одинакова, хотя величина этого эффекта невелика [53]. В настоящее время у больных с ишемическим инсультом не рекомендовано рутинно применять инвазивное восстановление церебрального кровотока (каротидную эндартериоэктомию, ангиопластику и стентирование), гепарины (в том числе низкомолекулярные), нейропротекторы и вазодилататоры [50].

Эффективность применение препаратов с вазоактивными свойствами, а именно пентоксифиллина, у больных с ишемическим инсультом анализировалась в рамках мета-анализа, в котором были учтены результаты 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (общее число участников – 763) [54]. Женщины составили лишь одну треть всех больных, включенных в эти исследования, хотя в реальной клинической практике среди больных с ишемическим инсультом женщин – около 60% [7]. Результаты мета-анализа можно охарактеризовать как неоднозначные. Так, при объединении результатов всех 4 исследований была отмечена тенденция к снижению 28-дневной летальности с 12,7% в группе плацебо до 8,4% в группе пентоксифиллина – отношение шансов (ОШ) составило 0,65 (95% ДИ 0,41 – 1,04; $p = 0,072$). Однако была отмечена гетерогенность результатов исследований ($I2 = 64\%$), которая нивелировалась при исключении данных исследования Chan Y.W. и соавт. [55]. Только в этом исследовании было установлено статистически значимое снижение летальности на фоне применения пентоксифиллина (при его внутривенном введении в дозе 600 мг в течение 5 дней через 36–48 ч после возникновения симптомов инсульта). Этот результат, по мнению авторов мета-анализа, был связан с назначением в качестве базовой терапии аспирина в дозе 150 мг (в группе плацебо только аспирин), который мог потенцировать эффект пентоксифиллина [54].

Отсутствие по данным мета-анализа снижения риска летального исхода на фоне применения пентоксифиллина у больных с ишемическим инсультом может быть связано с недостаточной мощностью статистического критерия из-за относительно небольшого числа больных в сравниваемых группах (препарат – плацебо). Для сравнения, подтверждение снижения риска смерти при применении аспирина было получено на основании мета-анализа данных более чем 43 тысяч больных. При этом было зафиксировано минимальное снижение абсолютного риска смерти – с 5,4 до 5,0% (!) [53]. Следует отметить, что снижение риска летального исхода в течение первых 30 дней наблюдения является наиболее трудно достижимой целью терапии больных с ишемическим инсультом. В настоящее время этот результат не был достигнут ни одним из рекомендованных средств медикаментозного лечения (кроме аспирина). В этой связи акцент при применении лекарственных средств перенесен на достижение восстановления функционального состояния больных. По данным Hsu C.Y. и соавт. этот результат может быть достигнут при раннем (в первые 12 ч после появления симптомов инсульта) применении пентоксифиллина по следующей схеме: первые 3 дня внутривенное введение препарата из расчета 16 мг/кг в сутки, при максимальной дозе 1200 мг/сут с последующим переходом на пероральный прием препарата по 400 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней [56]. Такая схема лечения позволила добиться более быстрого восстановления сознания и функции черепных нервов (*рис. 5*), а также быстро и устойчиво снизить степень неврологического дефицита. Последний результат был наиболее отчетлив в группе больных с исходно высокой степенью неврологического дефицита (*рис. 6*).

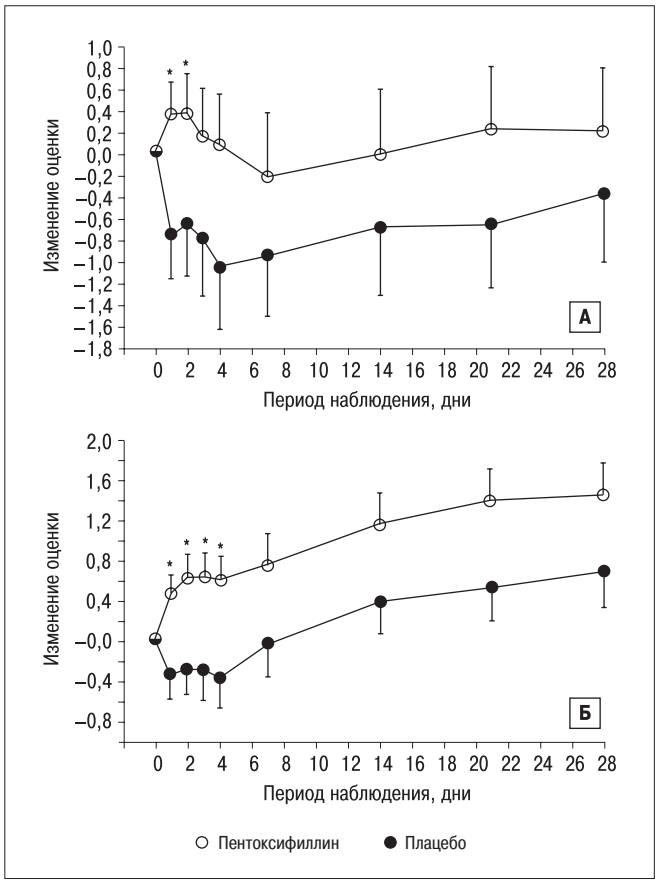


Рисунок 5. Изменение оценки сознания (А) и функции черепных нервов (Б) на фоне терапии пентоксифиллином у больных с ишемическим инсультом (адаптировано из [56])

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе плацебо.

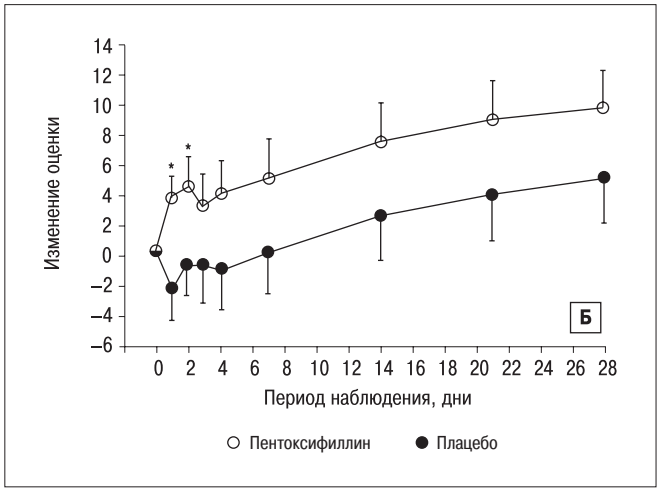


Рисунок 6. Изменение степени неврологического дефицита у больных ишемическим инсультом на фоне терапии пентоксифиллином (адаптировано из [56])

Примечание. Учитывались больные с исходно (при поступлении) высокой степенью неврологического дефицита (25% из числа включенных в исследование). * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе плацебо

Эффективность пентоксифиллина у больных ишемическим инсультом связана не только с вазодилатирующими свойствами препарата, но и с его влиянием на реологические свойства крови, изменение которых типично для больных, перенесших инсульт или ТИА [57, 58]. Кроме того, экспериментальные данные указывают на то, что пентоксифиллин снижает содержание в клетках коры головного мозга фактора некроза опухоли α, и, как результат, проницаемость гематоэнцефалического барьера [59]. Все это способствует при раннем (в течение 3–6 ч после развития ишемии мозга) введении препарата снижению степени отека мозга [59] и объема инфаркта коркового вещества мозга [60]. Последнее находит подтверждение в результатах клинических исследований [55].

Вторичная профилактика ишемического инсульта

Вторичная профилактика подразумевает принятие мер по предупреждению развития острой ишемии мозга после ТИА или перенесенного инсульта. В современных рекомендациях средства и мероприятия для вторичной профилактики ишемического инсульта в целом соответствуют тем, что рекомендованы для первичной профилактики заболевания [61]. Акцент сделан на необходимости антитромбоцитарной терапии (аспирин в дозе от 50 до 325 мг/сут или комбинация аспирина 25 мг и дипиридамола пролонгированного высвобождения 200 мг или клопидогрель 75 мг), коррекции факторов риска (высокого АД, гиперхолестеринемии), лечения диабета, изменения образа жизни (прекращение курения, увеличение физической активности, «здоровое» питание) [61].

Важным компонентом вторичной профилактики инсульта являются инвазивные процедуры, направленные на восстановление церебрального кровотока, в первую очередь, каротидная эндартериоэктомия. В настоящее время, больных со стенозом каротидной артерии ⩾ 70%, перенесших ТИА или ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев, рекомендовано направлять для проведения каротидной эндартериоэктомии [61]. Наибольшие преимущества удается достичь при выполнении реваскуляризации в первые 2 недели после клинического события. Альтернативой каротидной эндартериоэктомии являются эндоваскулярные технологии – ангиопластика и стентирование каротидной артерии. У больных с умеренным стенозом каротидной артерии (50–69%) решение о необходимости каротидной эндартериоэктомии должно быть принято с учетом ожидаемых преиму-

ществ и рисков [61]. В числе факторов риска в контексте рассматриваемой темы следует отметить высокий риск смерти и осложнений после каротидной эндартериоэктомии у женщин [61]. Подобный результат лечения может быть связан с меньшим калибром артерий у женщин, а также стенозом у них более мелких сосудов мозга. Эти факторы следует учитывать при планировании реваскуляризации у женщин с умеренно выраженным стенозом каротидных артерий, особенно при отсутствии симптомов хронической ишемии мозгового кровообращения [62].

Возможность назначения препаратов с вазоактивными свойствами в современных зарубежных рекомендациях по вторичной профилактике ишемического инсульта не рассматривается [61]. Вместе с тем, опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность пентоксифиллина (1200 мг/сут) и комбинации аспирина и дипиридамола (1050 + 150 мг/сут) у больных с недавно перенесенной ТИА [63]. Показано, что в течение 6 месяцев после клинического события наступление конечной точки исследования (повторная ТИА, инсульт или смерть) было зафиксировано у 14% больных в группе пентоксифиллина и у 24% – в группе сравнения ($p = 0{,}066$). Основные различия были связаны с более низким риском развития в группе пентоксифиллина повторной ТИА (9% по сравнению с 19% в группе сравнения). Кроме того, в группе пентоксифиллина было зафиксировано всего 19 повторных ТИА (в среднем по два события у каждого из 9 больных), в группе аспирина и дипиридамола – 80 повторных ТИА у 19 больных (т.е. в среднем около 4 событий у каждого больного) [64]. Схожие преимущества перед аспирином были отмечены и при применении специфического ингибитора фосфодиэстеразы – цилостазола [65]. Мета-анализ двух рандомизированных исследований показал, что ингибитор фосфодиэстеразы, назначаемый больным, перенесшим ишемический инсульт, снижал по сравнению с аспирином риск сосудистых событий на 28%, риск геморрагического инсульта – на 74%, и при этом отличался более низким риском (на 66%) развития побочных эффектов [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития цереброваскулярных заболеваний у мужчин и женщин неодинаков. У женщин как бессимптомные, так и клинически явные случаи ишемии мозга встречаются значительно реже, чем у мужчин. Вместе с тем, из-за большого числа женщин пожилого возраста в популяции, доля пациентов женского пола в общей когорте больных инсультом выше. Основные рекомендации по первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта у мужчин и женщин не различаются. Вместе с тем, эффективность формирования здорового образа жизни (прекращение курения, увеличение физической активности, «здоровое» питание) у женщин может быть существенно ниже, чем у мужчин. С другой стороны неоднократно отмечено, что тромболитическая терапия острого ишемического инсульта в первые часы после развития заболевания у женщин может быть более эффективна, чем у мужчин. Все эти факты требуют дополнительного изучения с целью внедрения полученных результатов в клиническую практику для оптимизации профилактики и лечения ишемического инсульта у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии 2003; 8: 4–9.
3. Kidwell C.S., Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. Stroke 2003; 34(12): 2995-8.
4. Inzitari D., Eliasziw M., Gates P., et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 2000; 342: 1693–1700.
5. Nicolaides A.N., Kakkos S.K., Kyriacou E., et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. J Vasc Surg. 2010; 52(6): 1486–96.
6. de Weerd M., Greving J.P., de Jong A.W., et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. Stroke. 2009; 40(4): 1105–13.
7. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(4): 18–209.
8. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke. 2009; 40(4): 1082–90.
9. Towfighi A., Saver J.L., Engelhardt R., Ovbiagele B. A midlife stroke surge among women in the United States. Neurology. 2007; 69(20): 1898–904.
10. Martínez-Sánchez P., Fuentes B., Fernández-Domínguez J., et al. Young women have poorer outcomes than men after stroke. Cerebrovasc Dis. 2011; 31(5): 455–63.
11. Fukuda M., Kanda T., Kamide N., et al. Gender differences in long-term functional outcome after first-ever ischemic stroke. Intern Med. 2009; 48(12): 967–73.

12. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42(2): 517–84.
13. Touze E., Rothwell P.M. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2008; 39: 16 –23.
14. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet.1996; 348: 498–505.
15. Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E., et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009; 339:b3914.
16. Stroke statistics. The Stroke Association (October 2006). Доступно на: www.stroke.org.uk
17. Förster A., Gass A., Kern R., et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. Stroke. 2009; 40(7): 2428–32.
18. Salihović D., Smajlović D., Sinanović O., Kojić B. Sex differences in patients with acute ischemic stroke in Tuzla region, Bosnia and Herzegovina. Bosn J Basic Med Sci. 2010; 10(2): 116–20.
19. Gallagher R., McKinley S., Dracup K. Predictors of women's attendance at cardiac rehabilitation programs. Prog Cardiovasc Nurs. 2003; 18(3): 121–6.
20. Willey J.Z., Moon Y.P., Paik M.C., et al. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. Neurology. 2009; 73(21): 1774–9.
21. Kiely D.K., Wolf P.A., Cupples L.A., et al. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1994; 140(7): 608–20.
22. Marcus B.H., Albrecht A.E., King T.K., et al. The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 1999; 159(11): 1229–34.
23. Nicolai S.P., Kruidenier L.M., Leffers P., at al. Supervised exercise versus non-supervised exercise for reducing weight in obese adults. J Sports Med Phys Fitness. 2009; 49(1): 85–90.
24. Hodges L.D., Sandercock G.R., Das S.K., Brodie D.A. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. Clin Physiol Funct Imaging. 2008; 28(1): 32–7.
25. Stead L.F., Bergson G., Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): CD000165.
26. Cepeda-Benito A., Reynoso J.T., Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. J Consult Clin Psychol. 2004; 72(4): 712–22.
27. Scharf D., Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. Addiction. 2004; 99(11): 1462–9.
28. Green J.P., Lynn S.J., Montgomery G.H. Gender-related differences in hypnosis-based treatments for smoking: a follow-up meta-analysis. Am J Clin Hypn. 2008; 50(3): 259–71.
29. Mosca L, Benjamin E, Berra K., et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. Circulation. 2011; 123; 1243–62.
30. McGuinness B., Todd S., Passmore P., Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): CD004034.
31. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (2): CD003160.
32. Evidence-based dementia practice. Ed. N. Qizilbash. Wiley-Blackwell, 2002; 893.
33. Kellner H. Treatment of chronic arterial circulatory disorders. Double blind trial with Trental 400. MMW Munch Med Wochenschr. 1976; 118(43): 1399–1402.
34. Dominguez D., De C.C.L., Gomensoro J., et al. Modification of psychometric, practical and intellectual parameters in patients with diffuse cerebrovascular insufficiency during prolonged treatment with pentoxifylline: A double blind, placebo controlled trial. Pharmatherapeutica. 1977; 1(8): 498–506.
35. Harwart D. The treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. A double-blind study with pentoxifylline ('Trental' 400). Curr Med Res Opin. 1979; 6(2): 73–84.
36. Ghose K. Oxpentifylline in dementia: a controlled study. Arch Gerontol Geriatr. 1987; 6(1): 19–26.
37. Blume J., Ruhlmann K.U., de la Haye R., Rettig K. Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. J Med. 1992; 23(6): 417–32.
38. Black R.S., Barclay L.L., Nolan K.A., et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. J Am Geriatr Soc. 1992; 40(3): 237–44.
39. Knezevic S. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. Eur Neurol. 1996; 36(5): 315–21.
40. Sha M.C., Callahan C.M. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003; 17(1): 46–54.
41. Toung T.J., Kirsch J.R., Maruki Y., Traystman R.J. Effects of pentoxifylline on cerebral blood flow, metabolism, and evoked response after total cerebral ischemia in dogs. Crit Care Med. 1994; 22(2): 273–81.
42. Koppenhagen K., Wenig H.G., Muller K. The effect of pentoxifylline ('Trental') on cerebral blood flow: a double-blind study. Curr Med Res Opin. 1976–1977; 4(10): 681–7.
43. Hartmann A. Cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders: study with pentoxifylline. Ric Clin Lab. 1981; 11 (Suppl. 1): 243–6.

44. Hartmann A. Comparative randomized study of cerebral blood flow after long-term administration of pentoxifylline and co-dergocrine mesylate in patients with chronic cerebrovascular disease. Curr Med Res Opin. 1985; 9(7): 475–9.
45. Brown M.M. Effect of oxpentifylline on blood viscosity and cerebral blood flow in man. Br J Clin Pharmacol. 1989; 28(4): 488–92.
46. Bowton D.L., Stump D.A., Prough D.S., et al. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. Stroke. 1989; 20(12): 1662–6.
47. Kruuse C., Jacobsen T.B., Thomsen L.L., et al. Effects of the non-selective phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline on regional cerebral blood flow and large arteries in healthy subjects. Eur J Neurol. 2000; 7(6): 629–38.
48. Koppenhagen K. Cerebral blood flow under hypobaric conditions: effects of pentoxifylline ('Trental' 400). Pharmatherapeutica. 1984; 4(1): 1–5.
49. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Перемежающаяся хромота у женщин: общее и особенности. Проблемы женского здоровья. 2010; 5(4): 47–59.
50. Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Alberts M.J., et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Stroke. 2007; 38(5): 1655–711.
51. Kent D.M., Price L.L., Ringleb P., et al. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. Stroke. 2005; 36(1): 62–5.
52. Hill M.D., Kent D.M., Hinchey J., et al. Sex-based differences in the effect of intra-arterial treatment of stroke: analysis of the PROACT-2 study. Stroke. 2006; 37(9): 2322–5.
53. Sandercock P.A., Counsell C., Gubitz G.J., Tseng M.C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3): CD000029.
54. Bath P.M., Bath-Hextall F.J. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (3): CD000162.
55. Chan Y.W., Kay C.S. Pentoxifylline in the treatment of acute ischaemic stroke--a reappraisal in Chinese stroke patients. Clin Exp Neurol. 1993; 30: 110–6.
56. Hsu C.Y., Norris J.W., Hogan E.L., et al. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke. A randomized, placebo-controlled double-blind trial. Stroke. 1988; 19(6): 716–22.
57. Vermes I., Strik F. Altered leukocyte rheology in patients with chronic cerebrovascular disease. Stroke. 1988; 19(5): 631–3.
58. Szapary L., Horvath B., Marton Z., et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. Clin Hemorheol Microcirc. 2004; 31(1): 1–9.
59. Vakili A., Mojarrad S., Akhavan M.M., Rashidy-Pour A. Pentoxifylline attenuates TNF-α protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats. Brain Res. 2011; 1377: 119–25.
60. Vakili A., Zahedi khorasani M. Post-ischemic treatment of pentoxifylline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. Brain Res. 2007; 1144: 186–91.
61. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011; 42(1): 227–76.
62. Sarac T.P., Hertzer N.R., Mascha E.J., et al. Gender as a primary predictor of outcome after carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2002; 35(4): 748–53.
63. Herskovits E., Famulari A., Tamaroff L., et al. Comparative study of pentoxifylline vs antiaggregants in patients with transient ischaemic attacks. Acta Neurol Scand Suppl. 1989; 127: 31–5.
64. Herskovits E., Famulari A., Tamaroff L., et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants. Eur Neurol. 1985; 24(1): 73–81.
65. Kamal A.K., Naqvi I., Husain M.R., Khealani B.A. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (1): CD008076.

RU.PEN.11.04.04

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В статье рассматривается современное состояние проблемы по изучению эндотелиальной дисфункции. Приведены новейшие данные и открытия в области патогенеза нарушений эндотелиальной функции и развития кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания.

This article discusses the current state of endothelial dysfunction's evaluation. Authors present the recent information on the pathogenesis of endothelial dysfunction disorders and development of cardiovascular disease.

Key words: endothelial dysfunction, biomarkers, cardiovascular diseases.

А.И.Инжутова, М.М.Петрова

Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Петрова Марина Михайловна, *д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого.*

Адрес: *660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,*
e-mail: *stk99@yandex.ru*

В последние десятилетия существует тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Это касается не только развития гипертонической болезни в молодом возрасте, но также ишемической болезни сердца и, особенно часто, случаев острого нарушения мозгового кровообращения [1–3]. Как результат, ведущая роль в современных медицинских подходах принадлежит профилактике развития сердечно-сосудистой патологии, направленной на повышение здоровья женского населения и снижение материнской смертности [2, 4, 5].

Кровеносные сосуды – это сложнейшая саморегулирующаяся система обеспечения функционирования организма, составляющая вместе с клетками, компонентами крови и другими тканями организма крово-вазально-тканевую единицу [6, 7]. Эра фундаментального изучения эндотелия как ткани сердечно-сосудистой системы через призму патобиохимических процессов, протекающих в клетках, была заложена в 80-е годы прошлого столетия в лаборатории доктора R.Furchgott. Простой фармакологический эксперимент, проводимый группой ученых под его руководством, позволил постулировать: «эндотелий сосудов – посредник ацетилхолинзависимой вазодилатации» [8, 9]. Данная аксиома стала базисом дальнейшего интереса к тщательно контролируемому исследованию функционального состояния эндотелиальной клетки, апогей которого – формирование нозологического термина «эндотелиальная дисфункция». Дисфункцию эндотелия в настоящее время расценивают как превалирующий патофизиологический процесс в генезе широкого спектра кардиоваскулярных заболеваний. В связи с этим цель данного обзора – освещение эндотелиальной дисфункции в аспекте фундаментальной науки и практической медицины [4, 10].

Эндотелий как активный эндокринный орган

Известно, что эндотелий контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма в тканях организма, являясь составляющей частью сосудов или внутренней выстилки сердца. В то же время он реагирует на механическое воздействие текущей жидкости, кровяное давление и сосудистое сопротивление, создаваемое мышечным слоем сосуда. Эндотелий чувствителен к химическим и анатомическим повреждениям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии (прилипанию) циркулирующих клеток, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов. Общая масса эн-

дотелиальной ткани составляет приблизительно 1,5–2,0 кг у взрослого человека, а количество клеток – 6×10^{13} [11, 12].

Эндотелиальные клетки являются мощнейшей рецепторно-эффекторной структурой, чувствительной к незначительным физическим и химическим стимулам, протекающим внутри сосуда. Эндотелий способен продуцировать широкий спектр макромолекул, включающих в себя вазоконстрикторы, прокоагулянты и антикоагулянты, медиаторы воспаления и противовоспаления, вазоконстрикторы и вазодилататоры, фибринолитики и антифибринолитические субстанции. Значимым процессом в жизненном цикле эндотелиоцита является синтез оксида азота (NO), биологически активного летучего газа, присутствующего во всех тканях организма, обладающего низкой молекулярной массой и липофильными свойствами, благодаря которым он легко проникает через мембраны клеток [3, 13]. Именно оксид азота опосредует практически все процессы сосудистой вазодилатации в организме. Проникая через эндотелиальную интиму, насыщая гладкомышечные клетки артерий, он участвует в нитрировании гуанилатциклазного цикла, в результате которого происходит распад гуанозинтрифосфата с высвобождением циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) под контролем цитозольного Ca^{+2}, и вызывает расслабление мышечных клеток, релаксацию сосуда.

Продуцируется NO из L-аргинина в присутствии кислорода и кофермента никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), участвующих в окислительно-восстановительных процессах. В синтезе NO принимают участие три изофермента (англ. *NO sintetase*, или NOS), два из которых относятся к конститутивным и низко продуцируемым: NOS-1 в нервной ткани и NOS-3 в эндотелиальных клетках. Оба фермента реагируют на различные агонисты, способные повышать концентрацию внутриклеточного Ca^{+2}. Третий изофермент – это индуцибельная NOS-2 форма, экспрессируемая в макрофагах и эндотелиальных клетках, действующая на провоспалительные цитокины, обеспечивающая высвобождение оксида азота в большем количестве, нежели конститутивные NOS пути. Конститутивный и индуцибельный пути синтеза присутствуют в эндотелиальных клетках, первый NOS путь обеспечивает продукцию NO короткого действия, второй – медиаторов, аналогичных таким вазодилататорам, как ацетилхолин или брадикинин, на длительный период, но только при действии провоспалительных цитокинов, например, фактора некроза опухоли (ФНО) α [7, 11].

Продукция NO запускается при увеличении скорости кровотока, ведущего к увеличению напряжения, прямо пропорционального количеству NO, выделенного эндотелием, и носит название эндотелий-зависимой вазодилатации. Данный процесс регламентируется присутствием специализированных Ca^{+2}–K^{+} каналов на мембране эндотелиальной клетки, регулирующих процесс гиперполяризации при проникновении кальция в клетку и активации NOS-3 с последующей генерацией NO. Нитраты являются донорами NO. Свободный NO напрямую высвобождает цГМФ в клетках гладкой мускулатуры, обуславливая эндотелий-независимую вазодилатацию. NO обладает свойствами уменьшения сосудистой проницаемости и моноцитарно-лимфоцитарной адгезии, снижает агрегацию тромбоцитов, оксидацию ткани, воспаление, активацию тромботических факторов, тормозит клеточный рост гладкомышечных клеток, пролиферацию и миграцию, подавляет экспрессию проатерогенных и провоспалительных цитокинов, склонность к фибринолизу. Ядерный фактор ингибирования каппа β (NF-kB), являющийся универсальным транскрипционным фактором, регулирующим процессы апоптоза, клеточного цикла и иммунного ответа, экспрессируется под влиянием NO. В случае нарушения выработки NO изменяется синтез NF-kB, что приводит к развитию воспаления, аутоиммунных заболеваний, вирусных инфекций и рака. Таким образом, NO является молекулой, регулирующей не только процессы вазорелаксации, но и нормального функционирования различных систем организма [14, 15].

Эндотелиальная клетка способна к синтезу ангиотензина II, антагониста NO, получаемого при гидролизе ангиотензина I ангиотензин-превращающим ферментом. Через рецептор ангиотензина типа 1 ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию и протромботическую оксигенацию, антифибринолитические эффекты, способствует лейкоцитарной адгезии, повышению адгезивного потенциала эндотелия. Ангиотензин II стимулирует рост и пролиферацию, активирует воспаление и выработку провоспалительных и проатерогенных цитокинов. Эффекты ангиотензина II в условиях снижения продукции вазодилататоров способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [6, 16]. Также ангиотензин II стимулирует эндотелий-превращающий фермент, распадающийся в основном на эндотелин 1 – наиболее сильный вазоконстриктор сосудистой стенки. От баланса между NO и ангиотензином II (которые обладают отрицательной корреляционной связью)

зависит, будет ли реализован вазодилататорный и антиатерогенный эффекты или вазоконстрикторный и атерогенный, что формирует дисфункцию эндотелия [16, 17].

Патогенез развития дисфункции эндотелия

С клинической точки зрения, эндотелиальная дисфункция – это синдромокомплекс, характеризующийся систематическим расстройством функции сосудистого русла. В его основе лежит генерализованный дефект во всех механизмах гомеостаза эндотелиально-гладкомышечного альянса сосудов, включающий в себя либо снижение количества NO, либо дисбаланс эндотелий-продуцируемых факторов вазодилатации и вазоконстрикции (таких как эндотелин 1, ангиотензин, оксиданты) [5, 11, 18]. Все это создает благоприятную почву для инфильтрирования эндотелия липидами, клетками лейкоцитарного звена, формирования воспалительного процесса с последующим тромбообразованием в сосуде, появлением и дальнейшим развитием атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом, окклюзией сосуда [6, 9, 19].

Однако в инициации, развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции значимыми являются не только локальные процессы, протекающие в пределах сосудистого русла (в стенке сосуда). Первостепенная роль может принадлежать формированию клеток-предшественников, участвующих в репарации эндотелия сосуда в месте повреждения. Клетки-предшественники красного костного мозга, мобилизирующиеся при повреждении, участвуют также и в процессе реваскуляризации [5, 20]. Примечательно, что репаративные процессы в сосуде с участием клеток-предшественников, характеризуются нормализацией эндотелиальной функции на участке повреждения, а степень эндотелиальной дисфункции в целом коррелирует с числом эндотелиальных клеток-предшественников. Процесс репарации поврежденного участка может быть нарушен. Выделяют два возможных механизма. Во-первых, это дефицит клеток-предшественников, их недостаток в процессе репарации. Во-вторых, снижение активности NO, уменьшающего способность клеток данного вида участвовать в сосудистой репарации/регенерации после повреждения [21–23].

В развитие эндотелиальной дисфункции значимый вклад вносит физико-механическое взаимодействие эндотелиальных клеток сосуда с током крови (гемодинамический фактор). В области сосудистого русла, в котором напряжение ниже 6 дин/см^2 (характерно для колебания и ретроградного тока крови), снижается продукция NO и увеличивается продукция молекул адгезии, способствующих формированию провоспалительного состояния. Однако напряжение сосудистой стенки более 70 дин/см^2 вызывает эрозию эндотелия и провоцирует процесс агрегации тромбоцитов или повреждение этих клеток. Следовательно, низкое или повышенное напряжение сосудистой стенки способствует формированию и прогрессированию атеросклеротического повреждения. Физиологический уровень напряжения сосудистой стенки колеблется в пределах между 6–70 дин/см^2 [6, 24, 25].

К классическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний относятся генетическая предрасположенность, артериальная гипертензия, курение, диабет, гиподинамия, гипергомоцистеинемии, липопротеинемии, воспалительные процессы, обусловленные *Chlamidia pneumaniae, Helicobacter pilorae, Bacteroides gingivalis, вирусами Cytomegalovirus* и *Herpes zoster*. Обозначенные состояния и инфекции способствуют формированию оксидативного стресса, который напрямую или через белки теплового шока стимулирует репликацию NF-kB, ведущую к продукции проатерогенных цитокинов, таких как ФНОα, интерлейкины 1 и 6, хемокины, а также молекул адгезии. Указанные медиаторы, с одной стороны, вызывают снижение активности NOS-3, а соответственно, снижают продукцию NO, а с другой стороны, усиливают синтез и активность ангиотензина II [26, 27].

Экспрессия цитокинов, хемокинов и молекул адгезии необходима для активации лейкоцитов и тромбоцитов с целью элиминации патологического агента, например, микроорганизмов. Патогенез процесса характеризуется изменением сигнализации от NO-опосредованной стабильности клеточного процесса к активации редокс-сигнализации. Редокс-сигнализация – это процесс, в котором свободные радикалы, активные формы кислорода (АФК) и другие электронно-возбужденные формы действуют как посредники в биологических системах, приводя к активации редокс-чувствительных факторов транскрипции. Активные радикалы кислорода (англ. *reactive oxygen species* – ROS) в присутствии супероксиддисмутазы способствуют генерации гидроксида водорода, который может реагировать с группами цистеина в протеинах, изменяя их функции. Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию факторов транскрипции, индукции ремоделирования ядерного хроматина, транскрипции генов и активации протеаз. Интересно, что эндотелиальная форма NOS (eNOS), позволя-

ющая сохранять стабильное состояние эндотелия, может изменять генерацию ROS при определенных условиях, активируя эндотелий. Это приводит к формированию супероксида, если нет ключевого кофактора тетрагидробиоптерина, или генерации пероксида водорода при недостатке L-аргинина. Способность eNOS регулировать оба процесса – стабилизацию и активацию эндотелия – обеспечивает этому ферменту центральное место в эндотелиальном гомеостазе. Если эндотелиальная активация и редокс-сигнализация – часть защитного комплекса, то любопытно предположить обстоятельства, в которых они могут содействовать формированию эндотелиальной дисфункции и клиническому проявлению заболевания. Различия между нормальным защитным потенциалом и патологической клеточной активацией могут быть обусловлены длительностью и комбинацией провоспалительных стимулов. Сравнительно недавно было показано, что временное уменьшение эндотелий-зависимой дилатации может быть связано с вялотекущей инфекцией в детстве. Это носит адаптивный характер и не указывает на проатерогенную направленность, однако, если подключаются другие факторы риска, например, гиперхолестеринемия, гипертензия, диабет, воспалительные процессы, индуцируется хроническая дисрегуляция продукции NO и ROS [18, 28].

Количество генерируемых ROS может превышать возможность клеточных ферментативных и неферментативных антиоксидантов и содействовать сосудистой патологии, индуцируя длительную эндотелиальную активацию. Важный источник ROS – митохондрии, в которых помимо ROS образуется митохондриальная супероксиддисмутаза (антиоксидантный фермент). В процессе окислительного фосфорилирования наблюдается тонкое равновесие свободных радикалов и супероксиддисмутазы. Важно, что это равновесие нарушается при гипоксии или состояниях «повышения доставки субстрата», например, при ожирении и метаболических нарушениях, сахарном диабете 2-го типа, повышении уровня циркулирующих свободных жирных кислот [5, 18]. Другой важный источник окислительного стресса в эндотелии – это НАДФ-оксидаза, которая аналогично ксантин-оксидазе очень активна в артериях у пациентов с ишемической болезнью сердца. Эндотелиальная ROS-сигнализация может быть инициирована экспозицией воспалительных цитокинов, факторов роста и взаимодействием эндотелия с лейкоцитами [23, 28].

В ряде исследований последних лет появилась информация о феномене острой и персистирующей эндотелиальной дисфункции, возникающей под влиянием широкого спектра гуморальных факторов либо послеоперационных состояний. Этот феномен был определен как «оглушение эндотелия» при ишемии миокарда. Данный феномен способствует прогрессированию ишемии миокарда после острых изменений в коронарном кровотоке. Оглушение эндотелия может быть вторично и возникнуть после острого окислительного стресса. Доказано, что в этом случае состояние купируется добавлением L-аргинина, а также антагонистами ангиотензина. Многофакторный анализ, проведенный P.V.Targonski и соавт., показал, что между эндотелиальной дисфункцией и традиционными факторами риска отсутствует прямая корреляция [29]. Это наблюдение способствовало развитию концепции, согласно которой эндотелиальная дисфункция рассматривается как интегративный показатель общепринятых факторов риска и служит маркером функционального состояния организма [5, 29, 30].

Маркеры дисфункции эндотелия

Эндотелиальная дисфункция развивается как в сосудах макро-, так и микроциркуляторного русла. В сосудах головного мозга, коронарных или периферических сосудах дисфункция эндотелия связана с повышением риска развития сердечно-сосудистой патологии. Ишемическое поражение головного мозга – типичное осложнение прогрессирования эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического процесса и повышенной коагуляции. Определение начальной стадии эндотелиальной дисфункции может иметь важное прогностическое значение для женщин в отношении сосудистых катастроф [6, 13, 30].

Особого внимания заслуживают растворимые молекулы клеточной адгезии (англ. *soluble cellular adhesion molecules* – CAMs), С-реактивный белок (СРБ). Так, CAMs обнаруживаются на поверхности эндотелиальных клеток и лейкоцитов в ответ на развитие дисфункции эндотелия. Выделяют три основных класса CAMs. Первый – селектины (P-, L- и E-селектины), второй – β_2-интегрины (CD11/CD18), третий – иммуноглобулины (внутриклеточные молекулы адгезии – ICAM-1, сосудистые молекулы клеточной адгезии-1 – VCAM-1, тромбоцитарно-эндотелиальные молекулы клеточной адгезии – PECAM-1). CAMs управляют сложным процессом лейкоцитарного роллинга, адгезии и миграции в субэндотелиальное пространство. Циркулирующие CAMs обнаруживаются у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами

риска и могут быть маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний.

СРБ – значимый независимый показатель эндотелиальной дисфункции, будущей миокардиальной катастрофы, инсульта, заболеваний артерий [9, 31]. СРБ может напрямую запускать индукцию эндотелиальной дисфункции, повышая синтез CAMs и уровень секреции моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1), облегчая захват макрофагами липопротеинов низкой плотности. Повышение уровня предшественника NO – L-аргинина и стабильных конечных метаболитов NO – нитратов в плазме и в эритроцитах также является показателями эндотелиальной дисфункции. Увеличение уровня нитратов является начальным проявлением синдромокомплекса, в определенной мере обусловленного снижением биодоступности NO-. Повышение уровня L-аргинина носит, скорее всего, компенсаторный характер. Известно, что в стрессовых ситуациях эта аминокислота становится «условно-незаменимой», а использование ее организмом возрастает [1, 9].

Эндотелиальную дисфункцию необходимо рассматривать не только как нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, но и как специфическую сторону эндотелиальной активации. Одним из механизмов повреждения сосудистой стенки и эндотелия, в частности, является сочетание клеточной пролиферации и апоптоза, приводящее к уменьшению просвета сосудов, нарушению антитромбогенной активности эндотелия и транскапиллярного обмена и, как следствие, недостаточности кровоснабжения органов [3, 7, 37]. Важное значение в регуляции индукции и прогрессии апоптоза эндотелиоцитов имеют механизмы, опосредованные активностью мембранных микрочастиц, образующихся либо при физиологической активация клеток, либо при интенсивном блеббинге (выпячивании) плазматической мембраны, который возникает при окислительном стрессе, апоптозе и некрозе.

Микрочастицы – биологически активные мессенджеры, индуцирующие дисфункцию эндотелиальных клеток. Тип реагирования эндотелия, процессы ремоделирования сосудистой стенки зависят от источника качественной генерации микрочастиц (тромбоцитарные, эндотелиальные, лейкоцитарные, эритроцитарные, макрофагальные, гладкомышечные). При этом микрочастицы необходимо рассматривать как паракринные регуляторы функции клеток и векторы передачи информации между циркулирующими клетками и элементами сосудистой стенки. Уникальное свойство популяции микрочастиц – суммация действия в отношении органов и клеток-мишеней [17, 32, 33].

Формирование микрочастиц разного клеточного генеза в результате активационного действия имеет отличия. Тромбоциты, например, активируются и инициируют продукцию микрочастиц через тромбин, кальциевый ионофор A23187, антидиуретический фактор и коллаген, окончательный комплекс комплемента C5b-9, фактор стресса. Моноциты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и гладкомышечные клетки высвобождают микрочастицы при активации бактериальными липополисахаридами, цитокинами, например, ФНО α или интерлейкин 1, комплекс C5b-9 или эндогенной перекиси. Образование микрочастиц начинается в пределах нескольких минут после присоединения агониста [33, 38]. Первым сигналом активации является повышение концентрации цитозольного кальция, особенно на стороне везикулообразования. Позже внутриклеточный кальций активирует киназы, ингибирует фосфатазы и активирует кальпаины. Хелирование внеклеточных ионов кальция блокирует повышение цитозольного кальция и высвобождает микрочастицы. Таким образом, повышение внутриклеточного кальция играет важную роль в формировании микрочастиц. Образование микрочастиц требует перестройки мембранного скелета субклеточной системы, обеспечивающей структурную стабильность клетки (*рис. 1*). Мембранный скелет состоит из актина, винкулина и талина. Талин распадается под действием кальпаина, являющегося одним из участников прямого пути, повышающего содержание внутриклеточного кальция, облегчающего формирование микрочастиц [10, 33, 34].

Другим маркером патологического состояния сосудистой стенки является блеббинг цитоплазматической мембраны клеток, представляющий собой выпячивания мембраны клетки в результате нарушения мембран-цитоскелетных взаимодействий вследствие активации специфических ферментативных реакций, окислительного повреждения белков цитоскелета, развития примембранного энергетического и ионного дисбаланса. Апоптотическому блеббингу предшествуют потеря микроворсинок и десмосом, нарушение актин-миозиновых взаимодействий и экстернализация фосфатидилсерина. В итоге возникает пузыревидное выпячивание цитоплазматической мембраны, сопровождающееся миграцией ядерных и цитоплазматических антигенов в образующиеся блеббы. Последние приобретают прокоагулянтный и аутоантигенный потенциал.

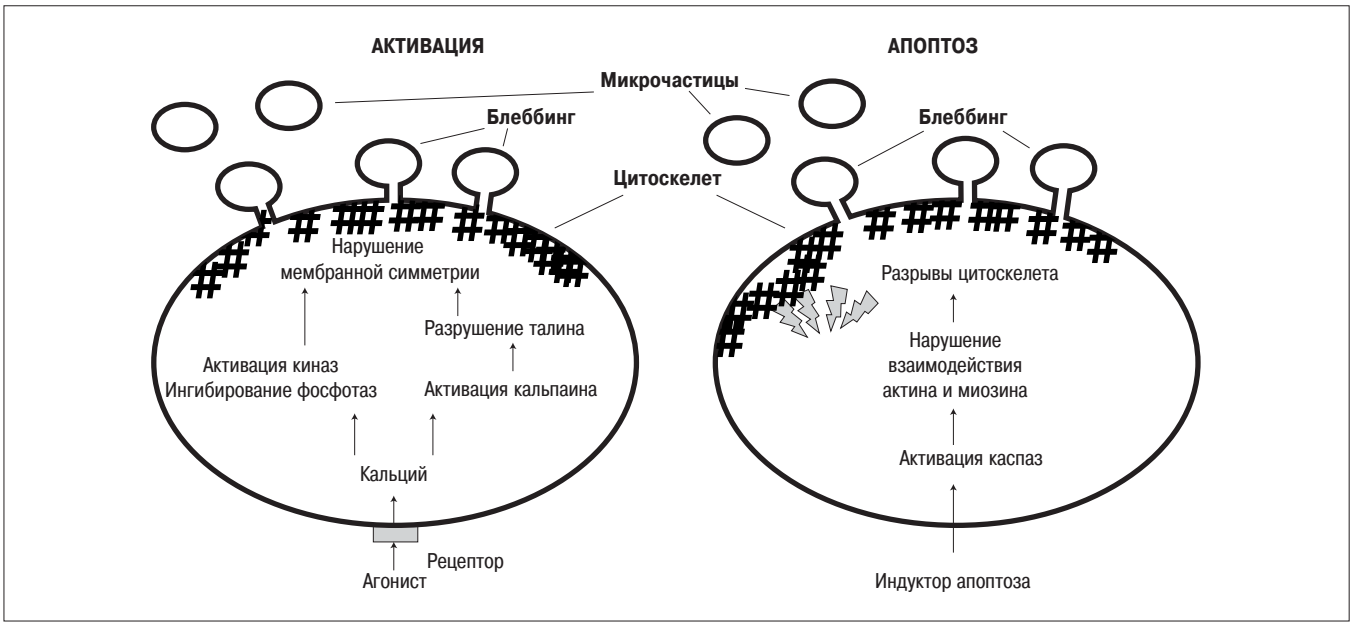


Рисунок 1. Механизм образования выпячиваний клеточной мембраны (блеббинг) и мембран-высвобожденных микрочастиц [33]

Блеббинг рассматривается как интегральный параметр, отражающий действие повреждающих факторов на клетки [1, 11]. В то же время блеббинг клеток предшествует образованию мембранных микрочастиц, которые представляют собой субмикроскопические фрагменты плазматической мембраны (0,1–1 мкм), несущие отрицательно заряженные прокоагулянтные фосфолипиды. В покоящихся клетках различные виды фосфолипидов распределены асимметрично в бислое. Это асимметричное распределение обычно нарушается при формировании микрочастиц, что приводит к экспозиции негативно заряженных фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин на поверхности микрочастиц. Эта экспозиция играет роль во внутренних эффектах микрочастиц, поскольку фосфотидилсерин связывает факторы коагуляции. У здорового человека в составе микрочастицы 60% фосфатидилхолина с остатками сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина [8, 11].

Фосфолипидный состав микрочастиц отличается у различных типов клеток и зависит от воздействующих стимулов. Так, J.Huber и соавт. сообщили о присутствии окисленных фосфолипидов в микрочастицах от эндотелиальных клеток, подверженных оксидативному стрессу, тогда как аналогичные фосфолипиды отсутствовали в микрочастицах эндотелиальных клеток, простимулированных ионофорами кальция [35]. Микрочастицы, кроме липидов, экспонируют мембранные антигены, специфичные для клеток, от которых они произошли. Они всегда присутствуют на поверхности клеток независимо от активации или апоптотического статуса клеток и дают возможность детерминации клеточного происхождения [15, 33, 35]. Широкий диапазон действий микрочастиц распространяется на регуляцию сосудистого тона, на активацию эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры сосудов, что запускает вазореактивность и ангиогенез.

Клиническое значение дисфункции эндотелия

Эндотелиальный ответ может быть острым, суммирующимся при действии нескольких факторов, или пролонгированным, запускающим изменение в экспрессии генов, вовлеченных в структурную и функциональную регуляцию сосудистой стенки. Действительно, эндотелий – первая мишень для факторов риска сердечно-сосудистой патологии, и эффекты микрочастиц могут играть роль адаптивного феномена и способствовать усугублению болезни [17, 33, 34].

С клинической точки зрения, эндотелиальная дисфункция – измененное морфофункциональное состояние эндотелия, сопровождающееся неадекватной продукцией биологически активных веществ (вазоконстрикторов или вазодилататоров, хемоаттрактантов, факторов межклеточной адгезии, агрегантов или дезагрегантов и др.), приводящих к апоптозу эндотелиальных клеток, развитию «раневого дефекта» эндотелиальной выстилки, асептическому воспалению сосудистой стенки и

пристеночному тромбозу, атерогенезу и развитию сосудистых заболеваний.

Условно действие повреждающих факторов и развитие эндотелиальной дисфункции можно разбить на три стадии:

- I стадия – повышенная синтетическая активность клеток эндотелия, эндотелий работает как «биосинтетическая машина»;
- II стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия; нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы;
- III стадия – истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия [9, 36, 37].

Эндотелийзависимые заболевания:

- кардиоваскулярная система (артериальная гипертензия, коронарная недостаточность, атеросклероз, инфаркт миокарда, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения ритма сердца, периферическая артериальная болезнь, васкулиты);
- нервная система (хроническое нарушение мозгового кровообращения, инсульт как по ишемическому, так и по геморрагическому типу, невриты, болезнь Альцгеймера, патология сетчатки глаза сосудистого генеза);
- эндокринная система (обусловленные возрастом или сосудистой патологией сахарный диабет и инсулинорезистентность);
- мочевыделительная система (хроническая почечная недостаточность, поликистоз);
- легочная система (сердечно-легочная недостаточность, инфаркт легкого, тромбоэмболия легочной артерии);
- нарушения обмена веществ (наследственные или приобретенные).

Перечень может быть продолжен фетоплацентарной недостаточностью, патологией сосудов брыжейки и многими другими, так как сосуды и эндотелий являются тесно контактирующими с другими тканями и обеспечивающими жизнедеятельность клеток и органов структурой организма [11, 36, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что эндотелиальную дисфункцию можно рассматривать как основную мишень при лечении и профилактике болезней сосудов. Это ставит первоочередной задачей развитие материально-технической базы клиник и женских консультаций, что позволит проводить раннюю диагностику, основанную на выявлении клеточных и гуморальных маркеров повреждения и регенерации эндотелия сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у пациентов молодого возраста. Практическая ангиология 2010; 2(1): 5–10.
2. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008). Medicine Review 2009; 1(6): 6–12.
3. Mosca L., Banka C.L., Benjamin E.J., et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update (AHA Guideline). Circulation 2007; 115: 1481–501.
4. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной дисфункции – ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность 2000; 1: 22.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(2): 168–75.
6. Aird W.C. Ed. Endothelial biomedicine. Cambridge: University Press, 2007: 1500.
7. Davis M.J., Hill M.A., Kuo L. Local regulation of microvascular perfusion. Circulation 2002; 106: 160–284.
8. Aird W.C. Ed. Endothelial cells in health and disease. Informa HealthCare, 2005: 512.
9. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O., et al Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovascular Diabetology 2006; 5: 4–10.
10. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction. Circulation 2007; 115: 85–95.
11. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. и др. Регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови как экспресс-метод оценки тяжести состояния больных осложненными формами гипертонической болезни. Бюллетень СО РАМН 2007; 1 (123): 6–10.
12. Jimenez J.J., Jy W., Mauro L.M., Soderland C., et al. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. Thromb Res 2003; 109: 175–80.
13. Marsden P.A., Goligorsky M.S., Brenner B.M. Endothelial cell biology in relation to current concepts of vessel wall structure and function. JASN 1991; 1(7): 931–48.
14. Tuma R.F., Duran W.N., Ley K. Microcirculation. Academic Press, 2008: 1000.
15. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002; 105: 46–9.
16. Lerman, A., Zeiher A.M. Endothelial function cardiac events. Circulation 2005; 111: 63–8.
17. Boulanger C.M., Scoazec A., Ebrahimian T., et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. Circulation 2001; 104: 2649–52.

18. Парахонский А.П. Иммунная система как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии с метаболическими нарушениями. Фундаментальные исследования 2007; 9: 74–5.
19. Ouviña S.M., La Geca R.D. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type 2 patients. Thrombosis Research 2001; 102(2): 107–14.
20. Hristov M., Erl W., Weber P.C. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1185–9.
21. Loomans C.J.M. Endothelial progenitor cell dysfunction a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. J Cardiovasc 2004; 53(1): 195–9.
22. Shepro D. Microvascular research: biology and pathology. Academic Press, 2005: 1296.
23. Tsao P.S., Ma X.L. Activated neutrophils aggravate endothelial dysfunction after reperfusion of the ischemic feline myocardium. Am Heart J 1992; 123(6): 1464–71.
24. Watson T., Goon P.K., Lip G.Y. Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension. Antioxid Redox Signal 2008; 10(6): 1079–88.
25. Wolfort R.M., Stokes K.Y., Granger D.N. CD4+ T lymphocytes mediate hypercholesterolemia-induced endothelial dysfunction via a NAD(P)H oxidase-dependent mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 294(6): 2619–26.
26. Инжутова А.И. Клеточно-гуморальные характеристики патологического процесса осложненных форм гипертонической болезни. Сибирский медицинский журнал 2006; 21(1): 46–7.
27. van Oostrom A.J., Sijmonsma T.P., Verseyden C., et al. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. J Lipid Res 2003; 44: 576–83.
28. Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y., et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. Am J Kidney Dis 2004; 43(2): 244–53.
29. Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M., et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. Circulation 2003; 107: 28–35.
30. Fayad Z.A., Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. Circulation Res 2001; 89: 305.
31. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков. Лабораторная диагностика. Поликлиника 2010; 1: 18–21.
32. Habib A., Kunzelmann C., Shamseddeen W., et al. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with β-thalassemia intermedia. Haematologica 2006; 93(6): 941–2.
33. VanWijk M.J., VanBavelet E., Sturk A., Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular diseases. Cardiovascular Res 2003; 59(2): 77–87.
34. Jimenez J.J., Jy W., Mauro L.M., et al. Endothelial microparticles (EMP) as vascular disease markers. Adv Clin Chem 2005; 39: 131–57.
35. Huber J., Vales A., Mitulovic G. Oxidized membrane vesicles and blebs from apoptotic cells contain biologically active oxidized phospholipids that induce monocyte-endothelial interactions. Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol 2002; 22: 101–2.
36. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево». Природа 2000; 5: 38–46.
37. May M.J., Marienfeld R.B., Sankar G. Characterization of the IB-kinase NEMO Binding Domain. J Biol Chem 2002; 277(48): 459–60.
38. Martínez M.C., Tesse A., Zobairi F., Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288(3): 4–9.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Среди гормональных нарушений, ведущих к невынашиванию беременности и бесплодию, важное место занимает гиперандрогения – патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма андрогенов в организме женщины. Андрогены относятся к группе стероидных гормонов, источниками синтеза которых в женском организме являются преимущественно стероидпродуцирующие органы – яичники и надпочечники. В данной статье представлены патогенез и клинические особенности различных форм гиперандрогении. Указаны мероприятия по подготовке пациенток к наступлению беременности и тактика ее ведения при различных формах гиперандрогении.

Ключевые слова: беременные, гиперандрогения.

Hyperandrogenism – pathology, conditioned by disorders of secretion and metabolism of androgens in women's organism, leads to miscarriage and infertility. Androgens are steroid hormones, the sources of its synthesis are mainly steroid-producing organs: ovaries and adrenal glands. The article presents pathogenesis and clinical peculiarities of different forms of hyperandrogenism. Authors describe methods of pregravid preparation and tactics of pregnancy management in patients with different types of hyperandrogenism.

Key words: pregnant, hyperandrogenism.

Н.Ф.Мамедова, М.М.Амирасланова, Е.А.Соснова

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

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Мамедова Нигар Фарадж кызы, *аспирантка кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ПМГМУ*

Адрес: *119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,* ***e-mail:*** *nigar.axmedova@hotmail.ru*

В настоящее время гиперандрогения занимает значительное место в спектре гормональных нарушений, приводящих к развитию и осложнениям гестационного процесса. В ряде исследований было показано, что гиперандрогения негативно влияет на процессы имплантации плодного яйца, способствует нарушению кровообращения в матке, склерозированию сосудов миометрия [1]. Около 70% нарушений менструального цикла, 75 – эндокринного бесплодия и до 30% невынашивания беременности в той или иной степени обусловлены гиперандрогенией [2]. В ряде работ было показано, что у 36% женщин с гиперандрогенией в I триместре наблюдается угроза прерывания беременности, 31 – во II триместре развивается истмико-цервикальная недостаточность, у 34% в III триместре течение беременности осложняет гестоз [1, 2]. Установлена прямая зависимость между тяжестью нарушений репродуктивной функции и частотой осложнений при самопроизвольных родах [3].

Андрогены являются непременными участниками функционирования женского организма, влияя на различные звенья репродуктивной системы. Однако механизмы, приводящие к эндокринным нарушениям и как следствие к сбоям в правильном функционировании всех звеньев репродуктивной системы, окончательно не выяснены и являются предметами исследования многих ученых [4–6].

Рецепторы к андрогенам обнаруживаются в коже, мышечной ткани, головном мозге, почках, яичниках, что доказывает их широкий спектр действия. Известно, например, что андрогены участвуют в синтезе липидов, выработке эндорфинов, факторов роста, инсулина, влияют на обмен углеводов, повышая чувствительность тканей к инсулину и усиливая утилизацию глюкозы тканями, играют определенную роль в регуляции белкового состава крови (уменьшают содержание альфа-глобулинов и увеличивают концентрации бета- и гамма-глобулинов) [7, 8]. Весьма существенное значение имеет гипохолестеринемический эффект андрогенов, который выявляется и в «естественных» условиях: неоднократно отмечалось, что после кастрации значительно повышается уровень холестерина в крови [9, 10]. Показано, что андрогены оказывают определенное влияние и на созревание костной ткани, ускоряя рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, определяя «костный возраст» субъекта [11]. Изве-

стно, что регуляция многих жизненно важных процессов в организме осуществляется гормонами на уровне генетической информации. Это имеет прямое отношение к андрогенам, обладающим способностью стимулировать синтез различных информационных РНК, которые передают заложенную в генах информацию и тем самым способствуют образованию соответствующих соединений [10, 12]. Кроме того, андрогены стимулируют функцию сальных желез и волосяных фолликулов.

Метаболизм андрогенов

По мнению С.И.Роговской, для обеспечения правильных подходов к диагностике и лечению состояний, при которых имеется та или иная симптоматика гиперандрогении, необходимо понимать основные пути метаболизма андрогенов в норме и при патологии [13, 14]. Так, в понятие «метаболизм андрогенов» включается не только оценка путей их превращения, но и характер связывания с транспортными белками крови, а также осуществление периферического эффекта различных фракций андрогенов в органах-мишенях. Нередко отсутствие параллелизма между клиникой и степенью секреции андрогенов может быть объяснено изменением баланса между фракциями, а кроме того, различной чувствительностью рецепторов в органах-мишенях и разным количеством этих рецепторов [9].

Природные андрогены – это стероидные соединения с анаболической активностью, относящиеся к группе андростана, углеродный скелет которых состоит из 19 углеродных атомов (С-19 стероиды) [8]. К ним относятся дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С), андростендион дельта-4-андростендион, дельта-5-андростендиол, тестостерон и 5-альфа-дегидротестостерон [8, 12, 15]. Известно, что исходным соединением для биосинтеза андрогенов служит стероидный спирт холестерин (холестерол), который поступает в организм человека с продуктами животного происхождения или синтезируется в печени [15].

Существуют два пути синтеза половых гормонов – дельта-5 (происходит преимущественно в надпочечниках) и дельта-4 (происходит в основном в яичниках) [16]. Источниками андрогенов у женщин являются яичники (клетки овариальной стромы, хилюсные клетки и клетки внутренней теки) и надпочечники (сетчатая зона), а во время беременности и плацента [17–19]. Кроме того, андрогены образуются из «прегормонов» в результате периферического метаболизма стероидов в коже, печени, мышцах, адипоцитах [9, 20, 21].

Определив концентрацию тестостерона в венозной крови, оттекающей от яичников у здоровых женщин, S.Kirchengast и соавт. пришли к выводу, что на долю яичников приходится приблизительно 20% всей продукции тестостерона и еще 20% – на долю надпочечников, остальные 60% – на периферический метаболизм прегормонов [22]. Основными яичниковыми андрогенами являются андростендион и тестостерон, хотя примерно 1/4 их может секретироваться в надпочечниках и образовываться в результате периферической конверсии в жировой ткани. Главный надпочечниковый андроген – ДГЭА-С, практически в полном объеме (до 90%) образуется в надпочечниках [23]. Тестостерон также может секретироваться надпочечниками, но лишь в незначительных количествах [24, 25]. Хотя ДГЭА секретируется главным образом корковым веществом надпочечников, имеются данные об образовании его в тека-клетках яичников, о чем свидетельствует тот факт, что концентрация гормона остается высокой и после адреналэктомии [12].

Периферическое взаимопревращение яичниковых и надпочечниковых гормонов ведет к трансформации низкоактивных андрогенов в более активные: из ДГЭА и ДГЭА-С в андростендион и, в конечном счете, в тестостерон и дегидротестостерон [20]. Ряд авторов отмечают зависимость секреции андрогенов от фазы менструального цикла, но без выраженных отклонений от среднего уровня во время овуляции. Так, в первую фазу менструального цикла продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую яичников. По мере созревания фолликула основным органом продукции андрогенов становятся яичники [15, 27]. В то же время, по некоторым данным, роль яичников как источника тестостерона и андростендиона возрастает в середине цикла, когда отмечается повышение концентрации в крови дегидротестостерона [27, 28].

Основная масса андрогенов находится в плазме крови в связанном со специфическими транспортными белками состоянии, что делает их неактивными. Приблизительно 30% из них связывается стероид-связывающим глобулином фертильности (секс-стероидсвязывающий глобулин – СССГ), 20 – альбуминами, 50% – глобулинами. Лишь небольшая часть тестостерона (от 1 до 3%) свободно циркулирует в крови и проявляет биологическую активность [16, 29, 30].

Еще в 1921 г. в литературе появилось описание «диабета бородатых женщин». Позднее было установлено, что такие пациентки страдали инсулинорезистентным сахарным диабетом. В начале 80-х гг. прошлого века впервые появились предположения

о первичной роли инсулинорезистентности и связанной с ней гиперинсулинемией в развитии гиперандрогении. Это открытие повлекло за собой активное изучение последствий подобного сочетания, и было выяснено, что у женщин с гиперандрогенией чаще встречаются такие заболевания, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемии, ишемическая болезнь сердца [6, 31]. Еще более интригующим стало открытие, что признаки гиперандрогении и инсулинорезистентности уже могут иметь место в детском возрасте [32].

Под инсулинорезистентностью понимают нарушение биологического действия инсулина и реакции на него инсулинчувствительных тканей на пре-, пост- и рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией [33, 34]. В настоящее время отсутствуют четкие нормативные показатели чувствительности к инсулину. Это связано с тем, что у здоровых лиц отмечаются значительные колебания показателей чувствительности к инсулину [35].

Период пубертата сопровождается снижением чувствительности к инсулину и повышением уровня базального инсулина [36]. Кроме того, показано, что пубертатная инсулинорезистентность ассоциируется с увеличением уровня соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1, белка, связывающего ИФР 1, и снижением уровня СССГ. Поэтому было сделано предположение, что гиперинсулинемия и повышенная активность ИФР 1 в этот период могут предрасполагать к развитию синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [37]. В экспериментах *in vitro* было показано, что как инсулин, так и ИФР 1 могут непосредственно стимулировать секрецию андрогенов яичниками [38], а также потенцировать действие лютеинизирующего гормона на овариальный стероидогенез [39]. Кроме того, показано, что инсулин также способен усиливать продукцию андрогенов надпочечниками [25].

Отмечено, что у пациенток с СПКЯ отмечаются более низкие показатели СССГ и белка, связывающего ИФР 1 [32]. В настоящее время предполагается, что низкие уровни этих белков являются маркерами инсулинорезистентности у лиц с сохранной секрецией инсулина [40], а изолированное снижение СССГ – независимым предвестником сахарного диабета типа 2 [41]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия были обнаружены у взрослых пациенток с СПКЯ как с нормальной, так и с избыточной массой тела [3, 39, 42]. Более того, при наличии ожирения уже на третьей декаде жизни в 20–40% случаев возможно развитие нарушения толерантности к глюкозе [39]. Факт синергизма СПКЯ и ожирения в формировании нарушений углеводного обмена не вызывает сомнения, однако влияние инсулинорезистентности у пациенток с нормальной массой на выраженность гиперандрогении считается предметом дискуссий [43]. Кроме того, неясным остается вопрос, являются ли гиперинсулинемия и инсулинорезистентность основой для развития СПКЯ или одним из проявлений этого заболевания?

До настоящего времени единой классификации гиперандрогений нет. Гиперандрогения может быть ***истинной***, что подтверждается повышением уровня андрогенов в биохимических жидкостях, а может быть ***транспортной***, связанной со снижением концентрации СССГ, ***рецепторной***, обусловленной увеличением количества андрогенных рецепторов в тканях-мишенях, и ***ятрогенной*** (на фоне приема анаболических стероидов, препаратов андрогенных гормонов). В свою очередь истинная гиперандрогения может иметь *опухолевый* и *неопухолевый* (функциональный) генез. Функциональная гиперандрогения в зависимости от локализации источника нарушений подразделяется на яичниковую, надпочечниковую и смешанную формы.

Гиперандрогения яичникового генеза

СПКЯ – это состояние, при котором источником избыточной продукции андрогенов являются яичники [42, 44, 45]. Изменения в яичниках, приводящие к гиперандрогении, могут быть опухолевыми (андрогенпродуцирующие опухоли яичников) и функциональными. Однако в литературе есть указания на то, что гормонально неактивная опухоль также может вызывать гиперплазию клеток и стромы и способствовать усилению секреции андрогенов [5, 35, 46]. Согласно данным многочисленных исследований из неопухолевых форм наиболее частой причиной гиперандрогении яичникового генеза является СПКЯ [3, 28]. При этом СПКЯ составляет 12–14% всех причин невынашивания беременности, связанных с гиперандрогенией. Как известно, клиническая картина данной патологии достаточно яркая и проявляется наличием нерегулярных менструаций, бесплодием, гирсутизмом. Беременность наступает после успешного лечения стерильности. Почти у 50% пациенток с СПКЯ имеют место ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [17, 47]. Более чем у 75% больных с данной патологией при УЗИ наблюдается увеличение яичников с характерной эхоско-

пической картиной (гиперплазия стромы, наличие более 8 атретических фолликулов диаметром от 5 до 10 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой) [48]. Характерными гормональными параметрами СПКЯ являются высокая концентрация ЛГ, повышение индекса ЛГ/ФСГ, повышение уровня яичниковых андрогенов [48].

Следует отметить, что, несмотря на длительность существования данной проблемы, до настоящего времени продолжаются дискуссии по вопросам диагностики и лечения СПКЯ. Это связано как с широкой изменчивостью клинических, диагностических данных, так и с отсутствием «золотого стандарта» в диагностике данной патологии [4, 17, 49]. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза, или гиперандрогенная дисфункция яичников, согласно классификации ВОЗ, больше известен в мировой литературе как СПКЯ, или синдром Штейна–Левенталя (историческое название). В отечественной литературе можно также встретить название «синдром склерокистозных яичников» [12, 42]. Частота данной патологии в структуре гинекологических заболеваний значительна, составляя, по данным различных авторов, от 1,8 до 11% и более [25].

В мае 2003 г. в Роттердаме (Нидерланды) на симпозиуме, посвященном СПКЯ, было принято решение о критериях данного диагноза [48]. Диагноз заболевания мог быть установлен на основании двух из трех нижеперечисленных критериев:

1) олигоменорея, и/или ановуляция;

2) клинические или биохимические признаки гиперандрогении;

3) эхографические признаки поликистозно-измененных яичников.

Структурные изменения яичников при этой патологии хорошо изучены и характеризуются:

- двусторонним увеличением размеров яичников;
- гиперплазией стромы и тека-клеток с участками лютеинизации;
- наличием множества кистозно-атрезирующихся фолликулов, диаметром 5–8 мм, расположенных под капсулой в виде «ожерелья»;
- утолщением капсулы яичников [22, 50, 51].

Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени так и не удалось сформулировать единую концепцию патогенеза СПКЯ. В последние годы ученые склоняются в пользу теории овариального генеза СПКЯ – «back to ovary»), нарушение же гонадотропной функции у пациенток является вторичным [44, 52]. По мнению некоторых исследователей, надпочечниковый генез поликистозного изменения яичников является одним из самых распространенных [28, 53, 54]. В частности, повышение концентрации ДГЭА-С в сыворотке выявляется, по данным различных авторов, в 25–60% случаев [55].

Повышенные уровни 17-альфа-оксипрогестерона (17-ОНП) также могут свидетельствовать в пользу теории надпочечникового генеза СПКЯ [56], однако исследование C.McCartney и соавт. выявило существенные влияние яичников на повышение уровня 17-ОНП у пациенток с СПКЯ [57, 58]. Оценка реакции овариальной секреции на почти физиологические стимулы ЛГ показала, что повышается секреция 17-ОНП, но не андростендиона или тестостерона. Это изменение отражает ранние нарушения в стероидогенезе яичников у пациенток с СПКЯ, вероятно, по типу усиления активности фермента 17-альфа-гидроксилазы [58]. Таким образом, при данном заболевании действительно отмечаются усиление действия фермента 17-альфа-гидроксилазы и снижение активности 3 бета-ол-гидроксистероиддегидрогеназа в коре надпочечников. Следовательно, наиболее вероятно, что имеет место генетически детерминированная дисрегуляция цитохрома P450C17 [19]. В последние годы данная гипотеза нашла подтверждение в многочисленных исследованиях [19, 58].

В начале 80-х годов прошлого века R.L.Barbieri предложил принципиально новый подход в объяснении патогенеза яичниковой гиперандрогении. Было показано, что большую роль в ее развитии играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Так, например, инсулинорезистентность наблюдается у 100% больных с ожирением и у 26–41% с нормальной массой тела [34]. В последнее время эта теория активно изучается и дорабатывается [27, 59, 60].

Гиперандрогения надпочечникового генеза

Стертые формы гиперандрогении надпочечникового генеза (неклассические, стертые формы адреногенитального синдрома – АГС) являются ведущим фактором невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией. Известно, что надпочечниковая гиперандрогения может быть обусловлена гиперплазией коры надпочечников либо развитием в ней опухоли. Наиболее часто патология надпочечников проявляется в виде врожденной дисфункции коры надпочечников или АГС, встречающейся, по данным литературы, у 30–50% женщин с гиперандрогенией [16, 61].

Частота носительства врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) в популяции, по наблюдениям специалистов, варьирует от 1 на 3500–5000 до 1 на 10 000–15 000 рождений [53, 62]. В зависимости от конкретного биохимического дефекта, вызвавшего недостаточный синтез кортизола, выделяют шесть вариантов ВДКН [9, 26, 63]. Наиболее часто, примерно в 90% случаев, заболевание связано с дефицитом 21-гидроксилазы (CYP21, P450C21), а клинические проявления обусловлены степенью полноты блока ферментных систем. При этом синтез кортизола блокируется на уровне 17-ОНП, избыток последнего ведет к увеличению продукции андрогенов. Избыточное количество андрогенов тормозит выделение гонадотропинов и нарушает циклические процессы в яичниках [24, 35].

Вместе с тем выявление источника гиперандрогении представляет значительные трудности, что объясняется сходством клинической картины и предполагает выявление неклассических форм ВДКН, часто «маскирующихся» под СПКЯ. С этой целью ряд авторов рекомендуют исследование не только базальных, но и АКТГ-стимулированных уровней андрогенов в крови [42]. Однако подтверждений этого мнения в литературе мы не нашли.

На надпочечниковый источник андрогенов указывает высокий уровень в крови 17-альфа-гидроксипрогестерона (17α-ГОП) и ДГЭА-С. Известно, что андрогены выделяются с мочой в виде метаболитов, объединенных в группу 17-кетостероидов (17-КС). По их уровню можно лишь косвенно судить о выраженности гиперандрогении, но не об источнике. У пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне надпочечниковой формы гиперандрогении вне беременности имеет место повышение уровня 17α-ГОП, ДЭА в крови, 17-КС в моче. Проба с дексаметазоном приводит к значительному снижению содержания этих гормонов. Клинические признаки вирилизации у таких женщин выражены слабо. У 76,% пациенток в анамнезе отмечается привычное невынашивание, у 24% – вторичное бесплодие [2, 3]. Особо следует отметить, что клиническим маркером надпочечниковой гиперандрогении является неразвивающаяся беременность.

Смешанная форма гиперандрогении

В клинической практике изолированные нарушения функции яичников или надпочечников встречаются редко. Обычно имеет место сочетанное нарушение функций эндокринных желез [26, 53, 64]. Так, например, смешанная форма гиперандрогении обнаруживается почти у 60% всех женщин с привычным невынашиванием беременности [1]. Клиническая картина включает симптомы, характерные для пациенток с надпочечниковой и яичниковой формами гиперандрогении.

Применение пробы с дексаметазоном и хорионическим гонадотропином позволяет выявить смешанный характер гиперандрогении, а именно тенденцию к увеличению уровня 17-КС, увеличение содержания тестостерона и 17α-ГОП после стимуляции хорионическим гонадотропином на фоне приема дексаметазона [1].

Формы гиперандрогении с преимущественным поражением надпочечников, яичников или обоих органов по существу представляют собой проявление клинического полиморфизма единой патологии, зависящей от длительности и глубины патологического процесса и имеющей одну первопричину – нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений на различных этапах развития женского организма [9].

Транспортная гиперандрогения

Транспортная гиперандрогения может развиваться вследствие увеличения концентрации свободного биологически активного тестостерона за счет уменьшения образования СССГ, уровень которого зависит от многих факторов. В частности, его концентрация повышается под действием эстрогенов и снижается под влиянием тестостерона [28, 42]. В последние годы выявлено, что низкий уровень СССГ может иметь место также при нарушении функции печени, введении прогестинов, при избытке глюкокортикоидов и гормона роста, дефиците тиреоидных гормонов, а также при гиперинсулинемии [28, 62].

Многие авторы уделяют внимание гиперандрогении при системных заболеваниях и заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы, которая может быть обусловлена такими патологическими состояниями, как болезнь Иценко–Кушинга, гиперпролактинемия, ожирение, акромегалия, травмы головы, нейроинфекции, беременность, роды, стрессы и др. [23]. Согласно данным многочисленных исследований при поражении гипоталамо-гипофизарной области происходит нарушение регуляции всей цепи биосинтеза, секреции и метаболизма гормонов. В результате нарушается секреция гонадолиберина и гонадотропинов, характеризующаяся повышением базального уровня ЛГ и снижением концентрации ФСГ. Кроме того, повышенное образование гипоталамусом кортиколиберина приводит к гиперпродукции гипофизом АКТГ, что, в свою очередь, ведет к гипертрофии и гиперплазии коркового вещества надпочечников и избыточному

образованию глюкокортикоидов и андрогенов. И, наконец, гиперпролактинемия повышает чувствительность клеток коры надпочечников к АКТГ, усиливает его андрогенстимулирующее действие. Повышение содержания пролактина также угнетает синтез СССГ в печени, повышает активность 5-альфа-редуктазы, оказывает непосредственное стимулирующее влияние на бета-клетки поджелудочной железы, приводя к развитию инсулинрезистентности, а также стимулирует липогенез, приводя к развитию ожирения [4, 5, 59].

Ятрогенная гиперандрогения

В литературе описаны случаи ятрогенной гиперандрогении, связанной с приемом медикаментозных средств, обладающих андрогенными свойствами: анаболические стероиды, допинговые препараты, гестагены – производные С-19 стероидов, антигонадотропные препараты, трихогены, глюкокортикоиды (природные и синтетические), транквилизаторы, противоэпилептические препараты, циклоспорины, интерферон и многие другие [7, 36].

Тактика ведения беременных с гиперандрогенией

Частота осложнений беременности при гиперандрогениях колеблется от 21 до 48% [2, 65, 66]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что проблему привычного невынашивания беременности, в том числе связанную с гиперандрогенией, нельзя решить во время беременности. Источник гиперпродукции мужских половых гормонов необходимо установить до ее наступления, провести патогенетическую терапию, а затем с ранних сроков гестации до родоразрешения осуществлять строгий динамический контроль с соответствующей коррекцией имеющихся нарушений.

Подготовка к беременности пациенток с надпочечниковой формой гиперандрогении

При установлении диагноза стертой формы АГС назначается дексаметазон в дозе от 0,125 до 0,5 мг под контролем за уровнем 17-КС в моче и ДГЭА в крови [1–3]. Одновременно с назначением дексаметазона целесообразна метаболическая терапия с фолиевой кислотой. В отсутствие наступления беременности в течение трех месяцев рекомендуется на фоне приема дексаметазона проведение индукции овуляции кломифеном [3].

Подготовка к беременности пациенток с яичниковой формой гиперандрогении

Подготовка пациенток с данной патологией к беременности заключается по существу в лечении у них бесплодия и проводится в несколько этапов. При наличии метаболического синдрома и СПКЯ терапию следует начинать с мероприятий по снижению массы тела и преодолению инсулинорезистентности (метформин 1000–1500 мг/сут) [3]. Из средств, оказывающих антиандрогенное действие, целесообразно назначить ципротерон-ацетат (Диане-35), а также прогестины без андрогенной активности (дезогестрел, гестодин). Учитывая смешанный характер гиперандрогении, на следующем этапе назначают дексаметазон по 0,5 мг в течение трех месяцев. В отсутствие беременности встает вопрос об индукции овуляции кломифеном [1–3]. Если беременность не наступила, проблема решается индивидуально в пользу назначения или прямых индукторов овуляции, или хирургического вмешательства на яичниках, или экстракорпорального оплодотворения.

Тактика ведения беременности при надпочечниковой форме гиперандрогении

Учитывая врожденный характер стертой формы АГС, лечение дексаметазоном в индивидуально подобранной дозе, которая, как правило, не превышает 0,5 мг, проводят в течение всей беременности [1]. Даже при снижении уровня 17-КС в моче прием дексаметазона прекращать не следует, нужно лишь снизить его дозу. Особое внимание следует уделять беременной на 13, 24 и 28 неделях гестации, когда в эндокринных органах плода начинается активная продукция гормонов, что может сопровождаться повышенной экскрецией андрогенов.

На 3–4-й дни после родов дозу дексаметазона постепенно снижают, а на 7–8-й день после родов прием препарата прекращают [1, 65]. Назначение препаратов прогестеронового ряда при гиперандрогении надпочечникового генеза нецелесообразно, так как у пациенток, как правило, наблюдается гиперандрогения.

Истмико-цервикальная недостаточность имеет место у 2/3 беременных с АГС, которая в ряде случаев корригируется хирургическим путем. В процессе гестации необходимы контроль за состоянием плода, профилактика фетоплацентарной недостаточности. Учитывая, что плоды женского пола могут наследовать АГС от матери, необходима пренатальная диагностика этого состояния. На 17–18 неделе беременности проводят исследование крови матери для определения 17α-ГОП. При повышенном уровне гормона в крови определяют концентрацию его в амниотической жидкости. Если содержание 17α-ГОП в амниотической жидкости повышено, диагностируют АГС у плода. К сожалению, по уровню 17α-ГОП невозможно определить степень тяжести АГС (легкая или сольтеряющая

тяжелая форма). Вопрос о сохранении беременности в данной ситуации решают родители.

Тактика ведения беременности при смешанной форме гиперандрогении

С установления факта беременности следует определять в крови концентрацию хорионический гонадотропин, эстрадиол (E_2), прогестерон, ДГЭА, в моче – 17-КС для подбора корригирующей гормональной терапии [1]. Лечение дексаметазоном необходимо проводить с момента установления беременности для уменьшения сочетанного действия андрогенов на развитие эмбриона [1]. Гиперандрогения в значительно большей степени нарушает состояние эмбриона, чем та доза глюкокортикоидов, которая рекомендуется для применения (0,5 мг) [2]. Назначение его проводится под контролем за уровнем 17-КС в моче.

При яичниковой форме гиперандрогении лечение дексаметазоном чаще прекращают на 16–18 неделе беременности, при смешанной форме продолжают до 35–36 недели. Однако при наличии симптомов угрозы прерывания беременности терапия глюкокортикоидами должна быть продолжена [1, 2, 65].

При сниженном уровне хорионического гонадотропина целесообразно введение поддерживающих его доз. При нормальном содержании прогестерона лечение гестагенами не показано. При сниженных уровнях прогестерона и при относительной гиперэстрогенемии (E_2/прогестерон > 1,5) показано назначение гестагенов [1, 65].

Препаратом выбора, единственным средством для гестагенной поддержки при беременности на фоне гиперандрогении является натуральный микронизированный прогестерон, выпускающийся в виде капсул для перорального и интравагинального применения. При интравагинальном введении препарата абсорбция микронизированного прогестерона происходит быстро, и высокий уровень прогестерона в плазме наблюдается уже через час после введения капсулы [1, 65].

Микронизированный прогестерон в отличие от синтетических аналогов имеет выгодные преимущества: не обладает антигонадотропной активностью, не влияет на липидный профиль, артериальное давление, метаболизм углеводов. Благодаря выраженному антиальдостероновому эффекту препарат не вызывает задержку жидкости в организме, а входящий в его состав микронизированный прогестерон полностью идентичен натуральному, что обеспечивает практически полное отсутствие побочных эффектов. Физиологическое действие микронизированного прогестерона обусловлено сохранением в молекуле первых двух колец с наличием между этими кольцами двойной связи между 4-м и 5-м атомами углерода. Это обеспечивает его антиандрогенный эффект за счет блокирующего влияния на активность фермента 5-α-редуктазы. Все это оказывает положительное воздействие на течение беременности. Следует отметить, что синтетические прогестины не способны блокировать активность 5-α-редуктазы, поэтому во время беременности не применяются. Обычная доза микронизированного прогестерона составляет 200–300 мг/сут, при этом может быть использован любой из двух путей введения препарата. Для купирования симптомов угрозы прерывания беременности более эффективным является сочетание интравагинального введения микронизированного прогестерона с приемом его внутрь. При привычном невынашивании беременности препарат может назначаться до 20 недели беременности.

У пациенток с сочетанной формой гиперандрогении нередко отмечается истмико-цервикальная недостаточность, требующая хирургической коррекции.

Рациональная подготовка к беременности, тщательный контроль за течением гестационного процесса с проведением корригирующей патогенетической терапии способствуют благополучному завершению беременности в 76–78% случаев при яичниковой и смешанной формах гиперандрогении и у 92% пациенток с гиперандрогенией надпочечникового генеза [1, 2, 65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики гиперандрогений и ведения беременности у женщин с данной патологией является чрезвычайно актуальной. Это обусловлено как высокой частотой встречаемости таких пациенток в популяции, так и отсутствием достаточного количества исследований для формирования единой точки зрения на диагностику и проводимую терапию гиперандрогенных состояний у беременных. Выявление гиперандрогении у беременных с последующей коррекцией имеющихся нарушений способствует благоприятному завершению беременности независимо от генеза гиперандрогении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002; 12–130.
2. Беспалова Т.П. Течение беременности и состояние фетоплацентарного комплекса у женщин с привычным невынашиванием и гиперандрогенией различного генеза. Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктив-

ного здоровья женщины: Сб. тр. 1-го Северо-Кавказского съезда акушеров-гинекологов, 1994. С. 166.
3. Карпова Е.А. Сравнительное изучение методов лечения нарушений репродуктивной функции женщин с овариальной гиперандрогенией Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2002.
4. Ibanez L., Ong K.K., Mongan N., et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3333–8.
5. Jellema A., Zeegers M.P., Feskens E.J., et al. Gly972Arg variant in the insulin receptor subsrate-1 gene and association with type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies. Diabetologia 2003; 46: 990–5.
6. Rajkowa M., Neary R.H., Kumpatla P., et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1994; 82: 3389–94.
7. Almind K., Bjorbaek C., Vestergaard H., et al. Amino acid polymorphism of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1993; 342: 828–32.
8. Bridges N.A., Cooke A., Healy M., et al. Ovaries in sexual precocity. Clin Endocrinol (Oxf.) 1995; 42: 135–40.
9. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М.: Адамантъ, 2002.
10. Francs S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 22: 325–38.
11. Morel Y., Miller W.L. Clinical and molecular genetics of congenitaladrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Adv Hum Genet 1991; 20: 1–68.
12. Дедов И.И., Калинченко Н.Ю., Семичева Т.В. и др. Молекулярный анализ гена CYP 21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. Проблемы эндокринологии 2004; 4: 3–6.
13. Роговская С.И. Андрогены и антиандрогены. Гинекология 2002; 2(2): 47–51.
14. Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Consilium Provisorum 2002; 8: 28–9.
15. Carmina E., Lobo R. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1897–9.
16. Guo Q., Kumar T.R., Woodruff T., et al. Overexpression of mouse follistatin causes reproductive defects in transgenic mice. Mol Endocrinol 1998; 12: 96–106.
17. Ibanez L., Ong K., Potau N., et al. Insulin gene variable number of tandem repeat genotype and the low birth, precocious pubarche, and hyperinsulinism sequence. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5788–93.
18. Laitinen J., Taponen S., Martikainen I.T., et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary symptoms. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 710–5.
19. Witchel S., White C, Siegel J., et al. Incosistent effects of the proline 12 – > alanine variant of the peroxisome proliferators-activated receptor-y2 gene on body mass index in children and adolescent girls. Fertil Steril 2001; 76: 741–7.
20. Carey A.H., Waterworth D., Patel K., et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum Mol Genet 1994; 3: 1873–6.
21. Tylor S.I., Cama A., Accili D., Barbetti F. Mutations in the insulin receptor gene. Endocr Rev 1992; 13: 566–95.
22. Witchel S., Fagerli J., Siegel J., et al. No association between body mass index and p3-adrenergic receptor variant (W64R) in children with premature pubarche and adolescent girls with hyperandrogenism. Fertil Steril 2000; 73: 509–15.
23. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. М.: Адамантъ, 2004.
24. Allen H.F., Jeffers B.W., Klingesmith G.J., Chase H.P. First-phase insulin I release in normal children. J Pediatr 1993; 11: 733–8.
25. Moghetti P., Castello R., Negri C., et al. Insulin infusion amplifies 17a-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 881–6.
26. Franks S. The 17a-hydroxylase/17,20 lyase gene (CYP17) and polycystic ovaiy syndrome. Clin Endocrinol (Oxf.) 1997; 10: 193–203.
27. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колорит Студио, 2002.
28. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocr Metab 1991; 73: 691–5.
29. Fall C.H., Osmond C., Barker D.J., et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. BMJ 1995; 310: 428–32.
30. Morales A.J., Laughlin G.A., Butzow T., Maheshwari H. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormones axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2854–64.
31. Ovalle F., Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. Fertil Steril 2002; 77: 1095–105.
32. Ibanez L., Dimartino-Nardi J., Potau N., Saenger P. Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease. Endocr Rev 2000; 21: 671–96.
33. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.
34. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет 2002; 1: 12–20.
35. Clausen J.O., Bergman R.N., Hougaard P., et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness and life-style factors. J Clin Invest 1996; 98(5): 1195–209.

36. Amiel S.A., Caprio S., Sherwin R.S., et al. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 277–82.
37. Nobels F., Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin / insulin-like growth factor-1 hypothesis. Fertil Steril 1992; 58: 655–66.
38. Rosenfield R.L., Barnes R.B., Cara J.F., Uchy A.W. Dysregulation of cytochrome P450C17a as a cause of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 199; 53: 785–91.
39. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774–800.
40. Nestler J.E. Sex hormone binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 273–4.
41. Haffher S.M., Valdez R.A., Morales P.A., et al. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 56–60.
42. Пищулин А.А. Синдром поликистозных яичников: патогенез, диагностика и лечение. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2003.
43. Toscano V., Bianchi P., Balducci R., et al. Lack of linear relationship between hyperinsulinemia and hyperandrogenism. Clin Endocrinol (Oxf.) 1992; 36: 197–202.
44. Diamanti-Kandarakis E., Bartzis M.I., Bergiele A.T. Microsatellite polymorphism (tttta) at – 528 base pairs of gene CYP11A influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 735–41.
45. Martens J.W., Geller D.H., Arlt W., et al. Enzymatic activities of P450C17 stably expressed in fibroblasts from patients with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4338–46.
46. Mesiano S., Jaffe R.B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. Endocr Rev 1997; 18: 378–403.
47. Polderman K.H., Gooren L.J.G., Asscheman H., et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 265–71.
48. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность: Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2006; 368.
49. Oberfield S.E., Amer T., Tyson D., et al. Altered sensitivity to low dose dexamethasone in a subset of patients with premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1102–4.
50. El Mkadem S.A., Lautier C., Macari F., et al. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Glyl057Asp of IRS-2 in moderate- to severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. Diabetes 2001; 50: 2164–8.
51. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent. Horm Res 2005; 64(1): 4.
52. Oberfield S.E. Metabolic lessons from the study of young adolescents with polycystic ovary syndrome – is insulin, indeed the culprit. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(10): 3520–5.
53. Mifsud A., Ramirez S., Yong E.X. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3484–8.
54. Oberfield S.E., Amer T., Tyson D., et al. Altered sensitivity to low dose dexamethasone in a subset of patients with premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1102–4.
55. Julier C., Hyer R.N., Davies J., et al. Insulin-IGF2 region on chromosome lip encodes a gene implicated in HLA-DR4-dependent diabetes susceptibility. Nature 1991; 14; 354: 155–9.
56. McCartney C.R., Bellows A.B., Gingrich M.B., et al. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to intravenous infusions of recombinant human LH in women with PCOS. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286(6): 902–28.
57. McCartney C.R., Eagleson C.A., Marshall J.C., et al. Regulation of gonadotropin secretion: implications for PCOS. Semin Reprod Med 2004; 20: 317–26.
58. Siegel S., Futterweit W., Davies T.F., et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 200; 78: 1240–3.
59. Deneux C., Tardy V., Dib A., et al. Phenotypegenotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(1): 207–13.
60. Lorini R., Vanelli M. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. J Ped Endocrinol Metab 1996; 9: 163–7.
61. Chang Y.T., Zhang L., Alkaddour H.S., et al. Absence of molecular defect in the type 2 3P-hydroxysteroid dehydrogenase (3P-HSD) gene in premature pubarche children and hirsute female patients with moderately decreased adrenal 3p-HSD activity. Pediatr Res; 1995: 37: 820–4.
62. Dacou-Voutetakis C., Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(5): 1570–4.
63. Mather J.P., Moore A., Li R.H. Activins, inhibins and follistatins: further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exp Biol Med 1997; 215: 209–22.
64. Ehrmann D.A., Cavaghan M.K., Imperial J., et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 524–30.
65. Орлова О.О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин после медикаментозной коррекции гормональной недостаточности яичников. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб.; 1996: 15–6.
66. Лебедев А.С., Якунина Л.В. Истмико-цервикальная недостаточность у женщин с гиперандрогенемией. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: Материалы II Съезда Российской ассоциации врачей акушеров и гинекологов. М.: Академия, 1997: 69–70.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА КОЖУ РУК АКУСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

В статье описан опыт применения акустического метода для оценки воздействия на кожу рук нового косметического средства. Метод основан на неинвазивном измерении скорости распространения акустических колебаний в ткани.

Ключевые слова: кожа рук, механические свойства, крем, эффективность, акустический метод.

The article describes an evaluation of cosmetics influence on hand skin with acoustic method. The method is based on non-invasive measure of acoustic waves spreading along the tissue.

Key words: hand skin, mechanic properties, creme, effectiveness, acoustic method.

В.Н.Федорова[1], А.В.Дирш[2], Е.Е.Фаустова[3], Е.В.Фаустов[4], Е.С.Быстрова[5]

[1] Российский государственный медицинский университет, Москва;
[2] Институт пластической хирургии и косметологии, Москва;
[3] Медицинский оздоровительный центр «Камелот», Москва;
[4] Российский государственный медицинский университет, Москва;
[5] Московский государственный медико-стоматологический университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Федорова Валентина Николаевна, *д.б.н., профессор кафедры медицинской и биологической физика РГМУ*

Адрес: *1117869 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,*
e-mail: *fedvn@pochta.ru*

Кожа является легко доступным органом. Различные свойства кожи применяются для определения ее состояния. Механические свойства кожи издавна пользуются для диагностики, в частности, при пальпаторном исследовании, однако пальпаторное обследование всегда субъективно. В последние годы активно развивается одно из направлений биомеханики – исследование механических свойств кожи с помощью низкочастотных акустических методов. Эти методы в некоторой степени позволяют объективизировать метод пальпации. В различных направлениях медицины механические свойства кожи, исследованные акустическими методами, используются для диагностики и оценки эффективности лечения [1].

Нами проведена оценка действия нового косметического средства «Крем для рук» на основании изменений механических свойств кожи. Крем разработан в лаборатории по производству косметических средств Института пластической хирургии и косметологии (г. Москва) [2]. Он рекомендован для ухода за кожей рук с целью профилактики возникновения и устранения повышенной сухости (склонности к раздражению) кожи. Поскольку крем содержит тщательно отобранные активные компоненты, которые защищают руки, смягчая и увлажняя кожу, он предохраняет ее от высушивания и шелушения. Прекрасно впитываясь в кожу, крем не оставляет на ней жирных следов, обеспечивая быстрое и длительно сохраняющееся повышение влажности кожи, снимает зуд, раздражение, покраснение кожи рук, способствует заживлению микротрещин.

Входящие в состав крема эфирные масла апельсина и бергамота оказывают успокаивающее и антисептическое действие на кожу, а масло лаванды, помимо этого, способствует быстрому заживлению раневых поверхностей при травмах и ожогах. Масло розового дерева оказывает успокаивающее, тонизирующее действие, смягчает, повышает упругость, эластичность и защитные функции эпидермиса, устраняя раздражение, шелушение и трещины. Это масло увлажняет, питает, разглаживает сухую, чувствительную кожу, нормализует внутрикожный обмен веществ. Введение комплекса витаминов E и F обеспечивает нормализацию обменных процессов, уменьшение раздражающего действия поверхностно-активных веществ, способствуя сохранению гидролипидного баланса кожи. При этом восстанавливается защитный барьер эпидермиса, снижаются его проницаемость и трансэпидермальное испарение влаги. Витамин F в концентрации 3–5% усиливает регенерацию клеток кожи.

Наличие в креме для рук лецитина и дигидрокверцетина также проявляется стимуляцией регенерации клеток кожи, восстановлением ее защитной функции. При этом уменьшаются явления раздражения и воспаления в коже, улучшается микроциркуляция. Гиалурон, входящий в состав крема для рук, играет роль эффективного увлажнителя, активизируя процессы регенерации клеток, способствуя пролонгированному действию биологически активных веществ самого крема, что значительно повышает их биодоступность и эффективность. Противовоспалительное и увлажняющее действие крема усиливается благодаря входящему в его состав маслу жожоба. Быстрое проведение эмульсией лецитина и дигидрокверцетина всех компонентов рецептуры крема в ткани усиливает их эффект, способствует устранению сухости кожи, нормализации обменных процессов.

С целью подтверждения заявленных свойств нового крема на кожу нами проведено экспериментальное исследование изменения свойств кожи по ее механическим свойствам. Ранее было показано, что увлажнение приводит к уменьшению скорости распространения акустических возбуждений. Так, в работе В.В.Шорохова и соавт. было показано, что уменьшение скорости распространения акустических возбуждений в пористых мягких резинах происходит при увеличении содержания воды в порах материала, а возрастание скорости – при его высыхании [3].

Изучение влияние увлажнения кожи ладони (у основания большого пальца) на ее механические акустические свойства выявило при обычном смачивании в динамике рассматриваемого процесса две стадии: 1 – резкое уменьшение скорости (на 20–50%) в первые 20–30 сек после увлажнения; 2 – постепенное возвращение к значению, близкому к исходному по мере высыхания кожи, длительность этой стадии достигала 8–15 минут [4]. Количественные параметры каждой стадии зависят от индивидуального состояния кожи на ладонях. Смачивание различными веществами сопровождалось разной по времени динамикой высыхания кожи (*рис. 1*). Так, после смазывания кожи жиром, препятствующим выводу влаги с поверхности кожи, процесс ее высыхания (оценивалось по скорости распространения волны при акустическом исследовании) был относительно медленным. После воздействия этанолом, который ускорял процесс испарения, восстановление скорости распространения волны и соответственно высыхание шли быстрее.

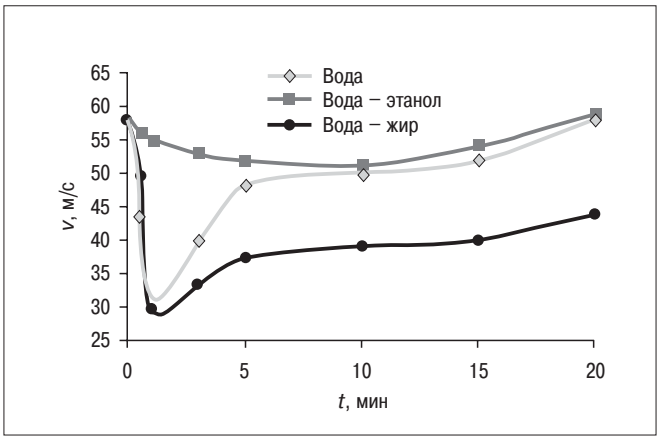


Рисунок 1. Динамика скорости распространения акустической волны при увлажнении кожи ладони различными способами

В нашей работе для оценки механических свойств кожи был использован прибор, позволяющий измерять скорость распространения акустических колебаний (в дальнейшем просто «скорость») при частоте 1,5 кГц [5]. Новый крем (далее обозначаемый как «крем 1») сравнивался с широко применяемым кремом для кожи рук (далее обозначаемым как «крем 2»).

Методика исследования

Для экспериментальных исследований были подобраны 10 пациенток нормального телосложения (добровольцы) в возрасте от 18 до 60 лет с нормальной кожей. Для проведения акустических исследований были выбраны три области кожи на руках (*рис. 2*). Первая область (1) – внутренняя часть ладони у основания большого пальца (здесь нет сальных желез). Вторая область (2) – внешняя поверхность ладони (середина), которая постоянно находится в контакте с внешней средой. Третья область (3) – внешняя часть предплечья (нижняя треть), которая часто закрыта одеждой. Пациентки во время измерения находились в положении сидя, при этом рука (без напряжения) располагалась на столе.

Исследуемые кремы наносились на выделенные участки кожи рук. Каждой женщине на кожу правой руки наносили «крем 1», левой – «крем 2». Такой подход позволил при сравнении минимизировать влияние индивидуальных особенностей кожи. В каждой выделенной точке проводилось троекратное измерение скорости распространения акустических колебаний. Исследования осуществлялись в одно и то же время суток (с 10 до 12 часов). Прибором измерялись V_y – скорость распространения вдоль естественного вертикального

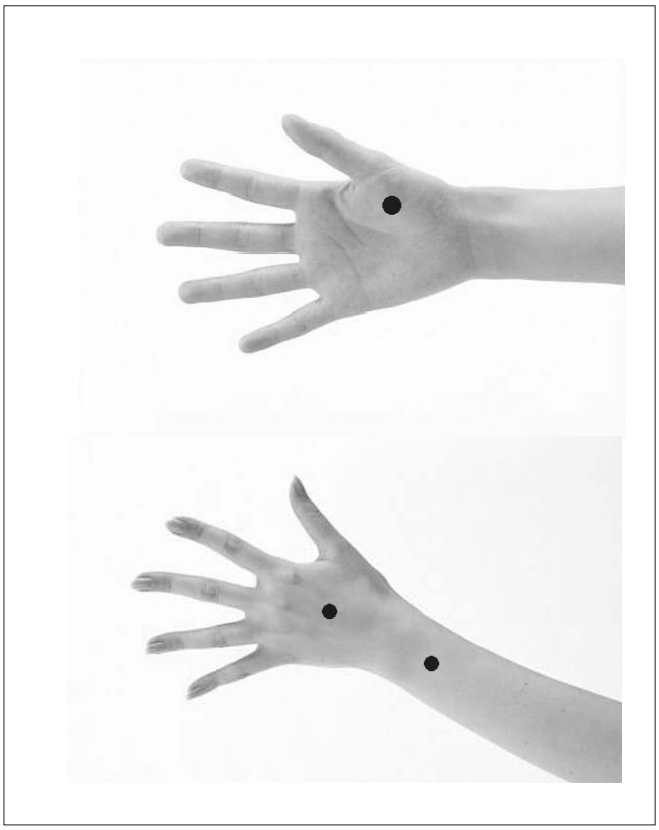


Рисунок 2. Области для акустического сканирования

направления «y» до и после воздействия крема, V_x – скорость распространения вдоль горизонтального направления «x» до и после воздействия крема. Вычислялись ΔV_y – изменение скорости распространения акустических колебаний в результате воздействия по вертикальному направлению, ΔV_x – изменение скорости распространения акустических колебаний в результате воздействия по горизонтальному направлению. Уменьшению скорости распространения акустических колебаний соответствует параметр ($-\Delta V$), увеличению скорости – параметр ($+\Delta V$). Проведено исследование изменения скорости распространения акустических колебаний в коже после однократного применения кремов спустя 1 час после их одновременного нанесения. Интервал времени в 1 час выбран в соответствии с общепринятой методикой исследования первоначального эффекта воздействия.

Полученные результаты

Субъективные ощущения пациенток. Аллергических реакций не наблюдалось. Все пациентки отметили, что для «крема 1» характерно более длительное впитывание, он оказывает больший смягчающий эффект, его действие ощущается дольше. Запах у «крема 1» более приятный, чем у «крема 2», более насыщенный, приятно терпкий, дольше сохраняется на коже.

Изменения скорости по взаимно перпендикулярным направлениям (ΔVy и ΔVx) отмечались как одинаковые. Поэтому результаты двух направлений суммировали, в результате для анализа получили 60 значений (10 пациенток, 3 области, 2 направления).

После воздействия изучаемых кремов на кожу рук в различных экспериментальных точках в указанном интервале времени имело место как увеличение ($+\Delta V$), так и уменьшение скорости ($-\Delta V$) по сравнению с исходными значениями. В соответствии с методикой, использованной в работе [6], для анализа полученных результатов использован параметр – доля экспериментальных точек (в %), в которых произошло увеличение (N+) или уменьшение (N–) значения скорости распространения волн. Сравнение эффективности действия кремов проводилось по параметру (N–), т.к. при наличии увлажнения, как показано выше, значения скорости распространения колебаний обычно снижаются. Проводилось сопоставление обобщенных результатов по каждому крему (см. *таблицу*).

Установлено, что во всех выбранных областях кожи доля проявления параметра (N–) после ис-

Таблица

Уменьшение скорости распространения акустических волн (параметр N-) в результате применения кремов

Средство	Параметр	Область сканирования			
		палец (1-я зона)	кисть (2-я зона)	предплечье (3-я зона)	Всего
Крем 1	Общее число точек, абс.	20	20	20	60
	Число точек с ($-\Delta V$), абс.	10	16	15	41
	Доля точек с (N–), %	50	80	75	68
Крем 2	Общее число точек, абс.	20	20	20	60
	Число точек с ($-\Delta V$), абс.	7	9	13	29
	Доля точек с (N–), %	35	45	65	48

пользования «крема 1» была больше, чем после использования «крема 2». Следовательно, увлажняющий эффект для «крема 1» проявляется в большем количестве случаев. Причем наибольший эффект наблюдается при измерениях во второй области – на коже наружной поверхности кисти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что механические акустические свойства кожи рук изменяются даже после одноразового использования косметических средств уже через 1 час после их нанесения на кожу. Новый крем для рук продемонстрировал свою высокую эффективность, способствуя увлажнению кожи. По нашему мнению, описанную методику оценки эффективности косметических средств можно рекомендовать для быстрого индивидуального подбора косметического средства для кожи рук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федорова В.Н., Фаустова Е.Е., Кононец О.А., Фаустов Е.В. Обзор применения механических акустических свойств кожи в медицине. Проблемы женского здоровья 2010; 5(3): 79–82.
2. Дирш А.В. Крем для рук. Патент на изобретение № 2382635 от 29.10.2008 г.
3. Шорохов В.В., Воронков В.Н., Клишко А.Н. и др. Распространение поверхностных сдвиговых возмущений продольной поляризации в моделях мягких биологических тканей. Механика композитных материалов 1992; 5: 669–77.
4. Федорова В.Н. Экспериментальное обоснование использования акустических свойств кожи и других тканей для диагностики и оценки эффективности их лечения. Автореф. дисс. ...докт. биол. наук. М., 1996.
5. Фаустова Е.Е., Федорова В.Н., Куликов В.А. Способ неинвазивного измерения скорости распространения акустических колебаний в эластичной ткани. Патент на изобретение № 2362487 от 27 июля 2009 г.
6. Дирш А.В. Исследование взаимодействия полиакриламидных гидрогелей с биологическими тканями. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2004.

Профилактика ожирения у женщин с помощью физических упражнений в сочетании с небольшим ограничением калорийности: результаты рандомизированного клинического исследования

В исследовании изучалась эффективность (снижение массы тела) 12-месячной программы самостоятельных физических нагрузок в сочетании с небольшим ограничением калорийности рациона у женщин без ожирения. Исследование было проведено в 2003-2005 гг. (г. Рио-де-Жанейро, Бразилия). В исследование были включены 203 женщины в возрасте 25–45 лет, которых рандомизировали в группу контроля или в группу для самостоятельных физических нагрузок (home-based exercise). Женщины, включенные в группу физических нагрузок, получали буклет с описанием аэробных нагрузок низкой и умеренной интенсивности, которые они могли бы практиковать в домашних условиях (3 раза в неделю по 40 мин) в течение 12 месяцев. Всем женщина, принявшим участие в исследовании, были даны советы, целью которых было ограничение калорийности рациона на 100–300 калорий в сутки. В результате через 6 месяцев после начала исследования в группе физических нагрузок было отмечено более существенное снижение массы тела (в среднем на 1,4 кг по сравнению с 0,8 кг в группе контроля; $p = 0{,}04$). Однако через 12 месяцев исследования различия между группами уже не обнаруживались (снижение массы тела на 1,1 и 1,0 кг соответственно; $p = 0{,}20$). Вместе с тем, через 12 месяцев в группе физических нагрузок было зафиксировано большее увеличение уровня ЛПВП – на 18,3 мг/дл по сравнению с 9,5 мг/дл в группе контроля ($p < 0{,}01$). Таким образом, проведенное исследование показало, что самостоятельные физические нагрузки низкой и умеренной интенсивности в сочетании с небольшим ограничением калорийности рациона позволяют добиться в течение первых 6 месяцев лучшего контроля массы тела у молодых женщин, чем просто ограничение калорийности. Дополнительное преимущество физических нагрузок определяется в течение 12 месяцев и связано с положительными изменениями метаболических показателей, в частности, уровня ЛПНП.

Источник: *Mediano MF, Barbosa JS, Moura AS, et al. A randomized clinical trial of home-based exercise combined with a slight caloric restriction on obesity prevention among women. Prev Med. 2010;51(3–4):247–52.*

НАРУШЕНИЕ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА ПРИ СИНДРОМЕ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Нарушения ритма и проводимости сердца, возникающие в ночные часы, позволяют предполагать наличие у больного синдрома слабости синусового узла. Однако в некоторых случаях ночные нарушения ритма сердца могут быть обусловлены обструктивными апноэ сна. В таких ситуациях лечение больных должно быть направлено на устранение ночной гипоксемии и нормализацию ночного паттерна дыхания. В статье представлен клинический случай – женщина в возрасте 68 лет с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени и возникавшими на этом фоне нарушениями ритма сердца. Проведен анализ эффективности СиПАП-терапии, позволившей купировать гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, нарушение ритма, диагностика, лечение.

Disturbance of rhythm and cardial conduction in nighttime allow assuming the presence of a sick sinus syndrome in a patient. However several cases of rhythm disturbance could be conditioned by sleep obstructive apnoea. In this situation the treatment of a patient should eliminate hypoxemia and normalize night pattern of breathe. The article presents a case report: the woman 68 years old with severe syndrome of sleep obstructive apnoea and disturbance of heart rhythm on its ground. The analysis of CPAP-therapy which resulted in stopping of heart rhythm disturbance is performed.

Key words: sleep obstructive apnoea, rhythm disturbance, diagnostics, treatment.

С.А.Болдуева,
О.Ю.Чижова,
М.Г.Колесниченко,
Н.С.Швец,
Е.Л.Беляева,
О.Н.Бертова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Чижова Ольга Юрьевна, *д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПбГМА*

Адрес: *195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47/24,* ***e-mail:*** *ochizhova@gmail.com*

Установлено, что ночная гипоксемия, обусловленная нарушением ночного паттерна дыхания, довольно часто определяет развитие распространенных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, нарушений ритма сердца [1–3]. Именно поэтому преобладание ночных нарушений ритма сердца позволяет с большой долей вероятности предположить наличие у больного синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Объяснений этому факту несколько. Во-первых, ночная гипоксемия при СОАС вызывает увеличение желудочковой эктопии, повышая вероятность возникновения нарушений ритма сердца у больных СОАС [4, 6]. Другим, возможным патофизиологическим механизмом негативного влияния гипоксемии на сердечно-сосудистую систему, является симпатоадреналовая активация [7, 8]. Во-вторых, отрицательное внутригрудное давление, нарастающее во время апноэ вследствие продолжающихся попыток дыхания через закрытые дыхательные пути, также способствует изменениям внутрисердечной гемодинамики [9, 10]. В-третьих, рассматривая сочетание СОАС, нарушений ритма сердца и сердечно-сосудистых заболеваний, следует отметить работу J.W.Shepard и соавт. (1986), которые показали, что резервы коронарного кровотока во время апноэ существенно напряжены, и миокард находится в условиях максимальной гипоксии, что совпадает с максимальной симпатической активностью, создавая предпосылки для нарушений ритма [11].

Своевременная диагностика СОАС у больных с нарушениями ритма сердца является в настоящий момент актуальной задачей, так как тактика лечения этих больных отличается от общепринятых методов и направлена на устранение ночной гипоксемии путем нормализации паттерна дыхания. Как правило, для этого применяется СиПАП-терапия – вспомогательная вентиляция с применением постоянного положительного давления в дыхательных путях во время сна. В англоязычной литературе сам метод и применяемые для его проведения аппараты обозначают сокращенным термином «CPAP» (Continuous Positive Airways Pressure). В русской аббревиатуре термин «СиПАП» привился и в отечественной литературе [1].

Клинический пример

Женщина в возрасте 68 лет поступила в кардиоклинику СПбГМА им. И.И.Мечникова в плановом порядке для имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) с диагнозом направления: «гипертоническая болезнь II ст., риск 3. СССУ. Синдром МЭС (?). Транзиторная АВ блокада I ст. Хроническая сердечная недостаточность II ФК».

Из анамнеза: около 30 лет знает о повышении цифр АД, последние пять лет регулярно принимала антигипертензивные препараты, но без положительного эффекта, суточный профиль АД – «non dipper». Максимальные значения АД 180/100 мм рт. ст. при привычных цифрах 150–160/90 мм рт. ст. На протяжении 20 лет отмечает, что сон носит беспокойный характер, с частыми пробуждениями, сопровождается храпом. В течение последнего года в дневное время стали беспокоить сонливость и быстрая утомляемость.

Объективно: состояние удовлетворительное, телосложение правильное, питание повышенное (индекс массы тела – 28,8 кг/м^2), пульс – 56 уд/мин, АД – 150/90 мм рт. ст. **Перкуторно:** границы сердца не расширены, при аускультации: тоны сердца приглушены, акцент 2-го тона над аортой, шумы не выслушиваются.

Клинический анализ крови без патологии.

В биохимическом анализе крови выявлена дислипидемия: холестерин – 6,0 ммоль/л, триглицериды – 2,94 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,18 ммоль/л, высокой плотности – 1,39 ммоль/л.

Результаты эхокардиографического исследования: размер левого предсердия на верхней границе нормы (4,06 см), миокард левого желудочка гипертрофирован (толщина межжелудочковой перегородки – 1,34 см, задней стенки – 1,29 см). Сократимость левого желудочка сохранена (фракция выброса 54%). Нарушения локальной сократимости не выявлены. Створки аортального, митрального клапанов, стенки корня аорты уплотнены, утолщены, склерозированы. Кровоток на аортальном клапане умеренно ускорен без формирования гемодинамически значимого стеноза. Митральная регургитация I степени. Приклапанная аортальная регургитация. Трикуспидальная регургитация I степени. Систолическое давление в легочной артерии – 30–35 мм рт. ст. Признаки нарушения диастолической функции левого желудочка (E/A 0,78).

На серии ЭКГ: ритм синусовый, число сердечных сокращений (ЧСС) 43–57 в минуту.

Выполнено **холтеровское мониторирование ЭКГ** и получены **пневмограммы**. Исследование проводилось на системе «Кардиотехника-04» (Инкарт, Россия). Длительность наблюдения 23 часа 9 мин. Из них пригодных для анализа 22 часа 38 мин. Днем среднее ЧСС составило 55 в минуту, минимальное – 44 (22:19; 29 октября), максимальное – 96 (07:49; 30 октября); ночью среднее ЧСС – 46 в минуту, минимальное – 38 (03:53; 30 октября), максимальное – 66 (05:03; 30 окт.). Длительность сна 7 часов 00 минут. Выраженная брадикардия в течение суток. Циркадный индекс – 119%. Циркадный индекс ЧСС снижен. В течение суток субмаксимальное ЧСС не достигнуто (63% от максимально возможной для данного возраста). За время обследования наблюдались следующие типы ритмов:

- *синусовый ритм* с транзиторной АВ-блокадой I степени при урежении ритма в течение времени наблюдения, диапазон значений ЧСС – от 38 до 96 (среднее – 52) в минуту;
- *аритмии*:
  - одиночные наджелудочковые экстрасистолы с преэктопическим интервалом от 490 до 1202 (в среднем – 724) мсек; всего – 74 (3 в час), днем – 18 (1 в час), ночью – 56 (8 в час);
  - парные наджелудочковые экстрасистолы с преэктопическим интервалом от 735 до 829 (в среднем – 782) мсек; всего – 2 (< 1 в час), днем – 1 (< 1 в час), ночью – 1 (< 1 в час);
  - паузы за счет синусовой аритмии с ЧСС от 31 до 36 в минуту (до 2000 мсек); всего 45 (2 в час), днем – 11 (1 в час), ночью – 34 (5 в час);
  - паузы более 2 сек за счет выраженной синусовой аритмии (нельзя исключить СА-блокаду) с ЧСС от 19 до 35 в минуту (до 2918 мсек); всего – 223 (10 в час), днем – 5 (< 1 в час), ночью – 218 (31 в час).

Ишемические изменения на ЭКГ (изменения ST-T) не зарегистрированы. Выявлены множественные (269) обструктивные апноэ в ночное время – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – 33,6 в час.

Таким образом, проведенное обследование женщины 68 лет с избыточной массой тела, в постменопаузе, с анамнезом гипертонической болезни, были выявлены паузы в работе сердца при суточном мониторировании ЭКГ до 2,4 сек, преимущественно в ночное время (218 пауз) на фоне синусового ритма с транзиторной АВ блокадой I ст., что в начале на амбулаторном этапе было расценено как проявления СССУ. В этой связи была рекомендована имплантация ЭКС. Однако наличие при кардиореспираторном мониторировании множественных апноэ в ночное время преимущественно

обструктивного характера позволило установить диагноз синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени тяжести. Учитывая возможную связь нарушений ритма сердца и нарушений дыхания было принято решение о проведении СиПАП-терапии для нормализации ночного паттерна дыхания и устранения ночной гипоксемии. В течение последующих 8 ночей с целью нормализации дыхания проводилась СиПАП-терапия на аппарате REMSTAR auto C-Flex + увлажнитель, маска Weinmann Joyce Gel size M. Начальное комфортное давление воздуха СиПАП-терапии составило 4 см вд. ст., среднее давление – 7,7 см вд. ст.; 90% давление – 9 см вд. ст.

На фоне СиПАП-терапии улучшилось дневное самочувствие, уменьшилась одышка, о нормализации дыхания свидетельствовали величины индекса апноэ – 0,7 в час, индекс гипопноэ – 3,5 в час, ИАГ – 4,2 в час. АД стабилизировано на уровне 120–130/80 мм рт. ст.

При повторном холтеровском мониторировании, которое проводилось на фоне проведения СИПАП-терапии, было зарегистрировано:

- среднее ЧСС днем – 59 в минуту, минимальное – 46 (08:56; 20 декабря), максимальное – 89 (10:28; 20 декабря);
- средняя ЧСС ночью – 48 в минуту, минимальное – 40 (08:28; 20 декабря), максимальное – 77 (07:52; 20 декабря);
- ЧСС при нагрузках – 68 в минуту, минимальное – 54 (10:06; 20 декабря), максимальное – 89 (10:28; 20 декабря);
- длительность сна – 9 часов 31 минута;
- циркадный индекс – 122%, циркадный индекс ЧСС в пределах моды;
- в течение суток субмаксимальная ЧСС не достигнута (58% от максимально возможной для данного возраста).

При проведении холтеровского мониторирования регистрировались наджелудочковые аритмии. Желудочковая эктопическая активность не обнаружена. Анализ циркадного типа аритмий нецелесообразен из-за небольшого числа аритмий. За время обследования наблюдались следующие типы ритмов:

- *синусовый ритм* в течение времени наблюдения с ЧСС от 40 до 89 в минуту (среднее – 54) в минуту, ПБЛНПГ;
- *аритмии*:
  - одиночные наджелудочковые экстрасистолы с преэктопическим интервалом от 584 до 946 (в среднем – 790) мсек; всего – 18 (1 в час), днем – 8 (1 в час), ночью – 10 (1 в час);
  - парные наджелудочковые экстрасистолы с преэктопическим интервалом 794 мсек; ночью – 1 (< 1 в час);
  - групповые наджелудочковые экстрасистолы с ЧСС 107 в минуту; днем – 1 (< 1 в час), ночью – нет;
  - эпизод наджелудочкового ускоренного ритма с ЧСС 107 в минуту; днем – 1 (< 1 в час), ночью – нет;
  - паузы более 2 сек с преэктопическим интервалом от 2004 до 2035 (в среднем 2016) мсек; всего – 5 (< 1 в час), днем – 2 (< 1 в час), ночью – 3 (< 1 в час).

Ишемические изменения на ЭКГ (изменения ST-T) не обнаружены. Вариабельность сердечного ритма сохранена, соотношение высокочастотного и низкочастотного компонентов сбалансировано.

Таким образом, при контрольном суточном мониторировании ЭКГ, выполненном на фоне СиПАП-терапии, гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма не выявлено, зафиксированы паузы (всего 5 до 2 сек, ночью – 3, днем – 2). Тем не менее для полного исключения синдрома слабости синусового узла (СССУ) выполнено чрезпищеводное электрофизиологическое исследование, в том числе на фоне атропиновой пробы. По результатам исследования данных за СССУ не получено. Это еще раз указало на наличие причинно-следственной связи нарушений дыхания и нарушений ритма сердца у этой больной.

Диагноз при выписке: синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени тяжести. Гипертоническая болезнь II ст., риск 3, ожирение I ст.

Рекомендовано продолжить СиПАП-терапию в домашних условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения дыхания во сне могут провоцировать развитие ночных нарушений ритма и проводимости сердца. Поэтому всем пациентам, имеющим по результатам суточного мониторирования ЭКГ преобладание ночных нарушений ритма сердца, показано исследование ночного паттерна дыхания с проведением ночного кардио-респираторного мониторирования. В случае выявления СОАС обязательно показано проведение СиПАП-терапии как основного патогенетического метода лечения. Лечение нарушений ритма и проводимости сердца у больного с СОАС без проведения СиПАП-терапии следует считать на сегодняшний день врачебной ошибкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полуэктов М.Г., Елигулашвили Т.С. Лечение синдрома апноэ во сне продолжительным положительным воздушным давлением. Терапевтический архив 1994; 3: 85–7.
2. Чижова О.Ю., Шабров А.В., Казанцев В.А. Клинические аспекты обструктивных нарушений дыхания во сне и ассоциированных с ними состояний. Вестник военно-медицинской академии 2006; 1: 44–8.
3. Чижова О.Ю. Значение диагностики обструктивных нарушений дыхания во сне для врачей общей практики. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2003; 2: 31–6.
4. Hoffstein V., Mateika S. Cardiac arrhytias, snoring, and sleep apnea. Chest 1994; 106(2): 382–8.
5. Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. Clin Chest Med 1992; 13(3): 437–58.
6. Shepard J.W., Garrison M.W., Grither D.A., Donald G.F. Relationship of ventricular ectopy to oxygemoglobin desaturation in patients with sleep apnea. Chest 1985; 88: 335–8.
7. Elmasry A., Lindbrg E., Hedner J., et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. Eur Respir J 2002; 19(3): 511–7.
8. Haque A.S., Davison A.G., Tan T., Metcalfe K. Catecholamine secretion in obstructive sleep apnoea (OSA). Abstacts of the 15th ERS Annual Congress. ERJ 2005; 26(Suppl. 49): 362.
9. Virolainen J., Ventila M., Turto H., Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. J Appl Physiol 1995; 79: 455–60.
10. Parker J.D., Brooks D., Kozar L.F., et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1888–96.
11. Shepard J.W. Hemodinamics in obstructive sleep apnea. In Fletcher E.C.: Abnormalities of respiration during sleep. Orlando, 1986; 39–61.

Результаты 2-летней программы по снижению массы тела у лиц с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна

Известно, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) чаще возникает у лиц с избыточной массой тела или ожирением. Вместе с тем, влияние снижения массы тела на выраженность функциональных нарушений у пациентов с этим синдромом изучено недостаточно. Эта гипотеза была проанализирована в исследовании P. Nerfeldt и соавт., в котором изучалось влияние снижения массы тела в ходе 2-летней программы у лиц с ожирением и СОАС на выраженность нарушений дыхания, индекс активности (arousal index), сонливость в дневное время суток, метаболические показатели и качество жизни. В проспективное исследование были включены 33 пациента с ожирением и СОАС (24 мужчины и 9 женщин), у 19 проводилась вспомогательная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях во время сна (СиПАП-терапия). В течение 8 недель все пациенты находились на низкокалорийной диете, в последующем в рамках программы проводились групповые занятия, нацеленные на изменение образа жизни и формирование здоровых привычек. Программу завершили 70% ее участников, у 67% удалось провести полисомнографическое исследование. По итогу программы целевой уровень индекса апноэ/гипопноэ (количество апноэ и гипопноэ за 1 час времени сна < 20 или снижение на 50% и более) был достигнут у 15% пациентов. Абсолютное значение индекса снизилось с 48 ± 24 до 28 ± 19 (p = 0,054). Индекс десатурации (насыщение крови кислородом) снизился с 42 ± 23 до 23 ± 15 (p < 0,001), индекс массы тела – с 40 ± 5 до 35 ± 3 кг/м^2 (p < 0,001), индекс сонливости (оценивался по шкале Epworth) – с 9 ± 4 до 5 ± 3 баллов (p = 0,003). Было отмечено снижение уровня инсулина, триглицеридов, ЛПНП, повышение уровня ЛПВП. Снижение массы тела положительно коррелировало со снижением оценки сонливости по шкале Epworth (r = 0,457; p = 0,038) и снижением уровня инсулина (r = 0,586; p = 0,002). Снижение индекса массы тела положительно коррелировало с изменением индекса апноэ/гипопноэ (r = 0,498; p = 0,019). Анализ в подгруппах не обнаружил различий между мужчинами и женщинами, а также теми, у кого проводилась СиПАП-терапия, в величине снижения массы тела, индексов апноэ/гипопноэ, насыщения крови кислородом и сонливости. Таким образом, снижение массы тела у пациентов с ожирением и СОАС позволяет нормализовать значения параметров, характеризующих тяжесть апноэ сна. Авторы исследования рекомендуют проведение программы по снижению массы тела у пациентов с ожирением и СОАС при их достаточной мотивации.

Источник: *Nerfeldt P., Nilsson B.Y., Mayor L., et al. A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. J Clin Sleep Med. 2010;6(5):479–86.*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

2. Статья печатается на компьютере через 2,0 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А 4. Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,0 см, правое – 2,0 см. В редакцию направляются два экземпляра рукописи на бумажном носителе и дискета (файл статьи можно отправить по электронной почте, уведомив редакцию об этом по телефону).

3. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой станице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

4. В начале первой страницы указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), полное название учреждения, город, страна. Обязательно акцентируется внимание на том, в каком учреждении работает каждый из авторов.

5. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес (для рассылки авторского экземпляра), телефон, факс и адрес электронной почты (при ее наличии).

6. Объем статей: не более 10 страниц – для оригинальной, 15 – для лекции и обзора литературы, 6 страниц – для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждения, выводы (заключение). Отдельно прилагается краткое резюме (не более 250 слов). В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 4 слов.

Все страницы должны быть пронумерованы.

7. К статье может прилагаться иллюстрированный материал в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в распечатанном виде. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически. Количество таблиц и рисунков должно быть не более пяти. Таблицы должны содержать сжатые необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером и названием. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков – под ними. При предоставлении иллюстраций в электронном виде диаграммы и графики должны быть в редакторах Word и Excel, рисунки и фотографии могут быть представлены в электронном виде, записанные в программе Adobe Photoshop (расширение файла .tif и с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм)), либо на бумаге с максимально четким изображением. На обороте рисунка ставятся его номер, фамилия автора и название статьи. На отдельном листе предоставляется список подписей к рисункам.

8. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны активная субстанция, коммерческое название, фирма-производитель; необходимо, чтобы все названия и дозировки были тщательно выверены.

9. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором (не по алфавиту), напечатанный на отдельном листе через 2,0 интервала. В списке литературы указываются при цитируемости книги – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания. Ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов четыре и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (первая и последняя). В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

10. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 20 источников, в обзорах литературы – не более 50. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи порядковые номера даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком литературы.

11. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных работ или статей, направленных для публикации в другие издания.

12. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления публикуемых материалов и адаптации их по рубрикам журнала.

13. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Статьи следует направлять по адресу:
127473 Москва, а/я 82,
или привозить в редакцию по адресу:
г. Москва, ул. Достоевского, д. 31-33, 7 этаж
Телефон: 8 (499) 972-9612
E-mail: redaktorPJZ@yandex.ru