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 №ФС77-24590 от 6 июня 2006 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 «Компания Медиком»

Адрес: 127473
Москва, а/я 82

Телефон: (499) 972-9645
Факс: (499) 978-1676
E-mail: redakciya@gzrf.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Г. ГЛЕЗЕР

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Т. Агеев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Ю.Б. Белоусов
В.Ю. Богачев
Т.Г. Вознесенская
И.И. Дедов
Т.Ю. Демидова
О.А. Кисляк
С.С. Родионова
Р.И. Стрюк
З.А. Суслина
А.Л. Тихомиров
Е.В. Уварова
О.В. Шарапова
С.А. Шальнова
М.В. Шестакова
И.Е. Чазова

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

Научный редактор
Р.Т. Сайгитов

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 Company»

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

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

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

E-mail:
redakciya@gzrf.ru

EDITOR-IN-CHIEF
M.G. GLEZER

DEPUTY EDITOR
F.T. Ageev

EDITORIAL BOARD
Yu.B. Belousov
V.Yu. Bogachev
T.G. Voznesenskaya
I.I. Dedov
T.Yu. Demidova
O.A. Kislyak
S.S. Rodionova
R.I. Stryuk
Z.A. Suslina
A.L. Tikhomirov
E.V.Uvarova
O.V. Sharapova
S.A. Shal'nova
M.V. Shestakova
I.E. Chazova

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

Research Editor
R.T. Saygitov

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.И.Кательницкая, Д.Н.Иванченко, М.К.Ахвердиева
Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и уровень здоровья у женщин в южном федеральном округе 5

Н.В.Бойко, М.Г.Глезер, А.Ж.Абильдинова, К.Э.Соболев
Половые различия в факторах риска у пациентов с артериальной гипертонией 12

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров, О.В.Успенская
Место амлодипина в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин 17

Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер, К.Э.Соболев, С.В.Семакина
Анемия в прогнозе развития острого коронарного синдрома у мужчин и женщин 24

О.В.Макаров, Д.В.Насырова, П.В.Козлов
Сравнительная оценка эффективности фармакотерапии синдрома задержки роста плода 30

ЛЕКЦИИ

Д.Б.Утешев, И.А.Крылов, О.В.Буюклинская
Бронхиальная астма и беременность: тактика ведения 34

И.В.Маев, С.Г.Бурков, Ю.А.Кучерявый, Е.И.Овлашенко
Течение, диагностика и лечение острого панкреатита в период беременности 38

М.Г.Глезер
Дополнительные положительные эффекты небиволола в лечении артериальной гипертонии у женщин 46

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А.Беляков, Г.Б.Сеидова, В.И.Дорофеев, Ж.А.Желтышева
Механизмы развития дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе 54

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.В.Розанов
От факторов риска к сердечной недостаточности. Возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний 61

С.Н.Мехтиев, В.Б.Гриневич, Ю.А.Кравчук, А.В.Бращенкова
Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-эпидемиологические особенности, принципы диагностики и лечения 71

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.Д.Смирнова, Ф.Т.Агеев
Опыт использования ирбесартана в терапии необструктивной гипертрофической кардиомиопатии 83

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

L.I.Katelnitskaya, D.N.Ivanchenko, M K.Akhverdieva
Risk factors for chronic non-infectious diseases and the level of female health in the southern federal district 5

N.V.Boiko, M.G.Glezer, A.G.Abil'dinova, K.E.Sobolev
Gender differences in risk factors in patients with arterial hypertension 12

S.N.Tereshenko, I.V.Zhirov, O.V.Uspenskaya
Amlodipine in treatment of congestive heart failure in women 17

R.T.Saygitov, M.G.Glezer, K.E.Sobolev, S.V.Semakina
Anemia in the prognosis of acute coronary syndrome in men and women 24

O.V.Makarov, D.V.Nasyrova, P.V.Kozlov
Comparative estimation of efficiency of pharmacotherapy of intrauterine growth retardation syndrome 30

LECTURES

D.B.Uteshev, I.A.Krilov, O.B.Buyuklinskaya
Bronchial asthma and pregnancy: management of the disease 34

I.V.Maev, S.G.Burkov, Y.A.Kucheryavy, E.I. Ovlashenko
Course, diagnosis and treatment of acute pancreatisis during pregnancy 38

M.G.Glezer
Additional benefits of nebivolol in treatment of women with arterial hypertension 46

REVIEW

N.A.Belyakov, G.B.Seidova, V.I.Dorofeev, G.A.Zheltisheva
Mechanisms of postmenopausal endothelial dysfunction 54

DOCTOR'S GUIDE

A.V.Rozanov
From risk factors to heart failure. A role of angiotensin II receptor antagonists in slowing the progression of cardiovascular diseases 61

S.N.Mehtiev, V.B.Grinevich, Yu.A.Kravchuk, A.B.Brashenkova
Nonalcoholic fatty liver disease: clinico-epidemiological features, diagnostics and treatment 71

CLINICAL CASE

M.D.Smirnova, F.T.Ageev
Application of irbesartan for the therapy of non-obstructive hypertrophic cardiomiopathy 83

ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И УРОВЕНЬ ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН В ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

РЕЗЮМЕ

В статье предпринята попытка проанализировать демографическую картину в Южном федеральном округе. Выявлены некоторые гендерные особенности эпидемиологии факторов риска и их вклада в развитие хронических неинфекционных заболеваний. Анализ ситуации позволит адаптировать концепцию демографического развития России к нуждам Южного региона, научно обосновать подходы к качественной первичной и вторичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний у женщин.

Ключевые слова: женщины, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания.

ABSTRACT

The article makes an attempt to analyze the demographic picture in the Southern Federal District. There have been detected some gender peculiarities of the risk factors epidemiology and contribution thereof to the development of chronic non-infectious diseases. The analysis of the situation will allow to adapt the concept of Russia's demographic development to the Southern region's needs, to provide scientific justification of approaches to the better primary and secondary prevention of chronic non-infectious diseases in women.

Key words: women, risk factors, chronic non-infectious diseases.

Л.И.Кательницкая, Д.Н.Иванченко, М.К.Ахвердиева

Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Ростов-на-Дону

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кательницкая Людмила Ивановна, *профессор, зав. кафедрой терапии Ростовского государственного медицинского университета*

Адрес: *344010 Ростов-на-Дону, Ворошиловский проспект, д. 56, кв. 3*

Охрана здоровья матери и ребенка является неотъемлемой частью национального проекта в сфере здравоохранения, а также основой успешной реализации концепции демографического развития Российской Федерации (РФ) на период до 2015 г. Согласно данным Всероссийской переписи 2002 г., население Южного федерального округа (ЮФО) составило 22,9 млн. человек. При этом численность женщин составила 12,2 млн., то есть на 1 000 мужчин было зарегистрировано 1 132 женщины вне зависимости от возраста. Численность населения, в том числе женского, в 2006 г. регистрировалась на том же уровне: по данным на 1 января 2007 г., население ЮФО составляло 22,9 млн. человек, из них 12 млн. женщин. Причем женщины преобладали во всех территориальных субъектах округа, за исключением Чеченской Республики, в которой было зарегистрировано 993 женщины на 1 000 мужского населения. Преобладание женского населения в структуре популяции было наиболее значительным в Ростовской области, где они составляли 53,8% населения (*рис. 1*).

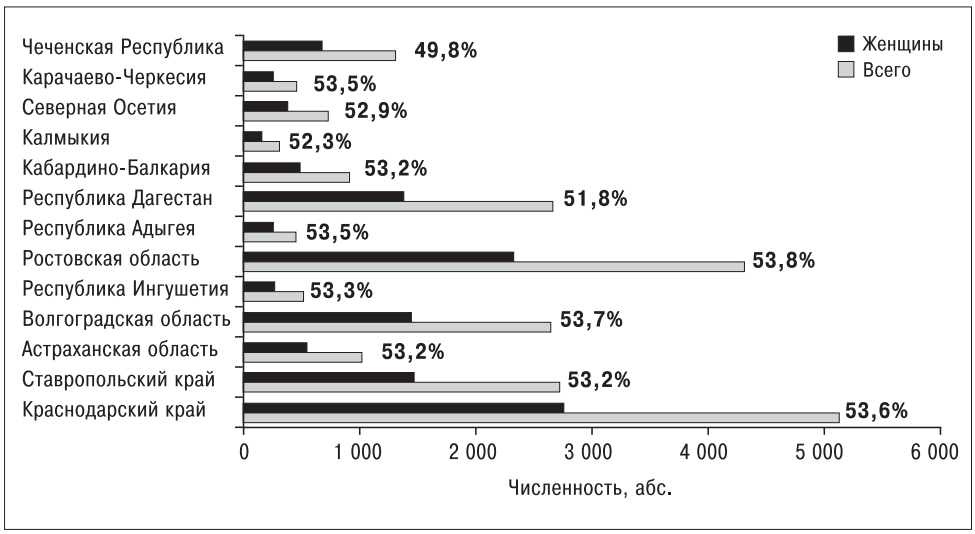


Рисунок 1. Численность населения по территориям ЮФО в 2006 г.

Медиана возраста женщин превышала таковую у мужчин на 5,1 года и составляла 36,7 лет, что на 3,1 года меньше, чем в целом по РФ, и на 5,0 лет меньше, чем в Москве. Эти демографические особенности наблюдаются на фоне большего, чем по России в целом, общего коэффициента рождаемости (11,5 против 10,2) и меньших коэффициентов смертности (13,2 против 16,1) и естественной убыли (1,7 против 5,9). При этом в ряде регионов ЮФО, в том числе в Карачаево-Черкесии, Чечне, Калмыкии, Ингушетии, Дагестане, наблюдается естественный прирост населения (*рис. 2*).

Превалирование женщин в структуре населения ЮФО прогрессивно возрастает, начиная с возрастной группы 30–34-летних. Так, согласно данным по Ростовской области, в возрасте от 20 до 29 лет соотношение численности женщин по отношению к мужчинам составляет 0,98. В возрастной группе от 30 до 34 лет этот показатель увеличивается до 1,03; от 35 до 39 лет – 1,06; от 40 до 44 лет – 1,1; от 45 до 49 лет – 1,14; от 50 до 54 лет – 1,19; от 55 до 59 лет – 1,28. Обращает внимание преобладание женщин в старших возрастных группах: в возрасте 60–64 лет показатель составляет уже 1,51, в 70 лет и старше – 2,13, а на девятом десятилетии жизни – 3,35. Среди всех зарегистрированных долгожителей ЮФО женщины составляют 78,8%. По городу Ростов-на-Дону, согласно данным Ростовстата на 1 января 2007 г., этот показатель составляет 75,9%, а по Ростовской области он еще выше – 81,1%.

При анализе эпидемиологической ситуации по особенностям распространенности хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и у женщин, представляют интерес результаты одномоментного популяционного исследования случайной стратифицированной по полу и возрасту выборки из неорганизованного населения г. Ростов-на-Дону [1]. Объем исследуемой выборки составил 3 646 человек в возрасте от 25 до 64 лет, отклик – 62,9% (2 293 респондента). Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в столице ЮФО составила 44,7%. Причем при разделении выборки населения по половому признаку было выявлено, что в возрасте до 45 лет среди больных с АГ преобладают мужчины, а старше 45 лет – женщины. Так, у жительниц Ростова-на-Дону в возрастной группе 55–64 года повышенный уровень артериального давления (АД) регистрировался в 82% случаев. Полученные данные свидетельствуют о значительном вкладе АГ в структуру общей заболеваемости населения Ростова-на-Дону и совпадают с таковыми по округу в целом. При рассмотрении динамики заболеваемости болезнями системы кровообращения было отмечено ее увеличение за последний год на 6,7% при учете абсолютных значений и на 5,4% – при пересчете на 1 000 населения. Рост показателя был связан в первую очередь с увеличением заболеваемости именно АГ на 16,6%. При этом за последний год увеличились на 12,4% уровень диспансеризации и на 6,5% – уровень охвата диспансерным наблюдением лиц с заболеваниями, характеризующимися повышенным АД.

Кроме того, нами была проанализирована база данных по АГ (n = 8 315 человек), составленная на основе выборки Астраханской (21% респондентов) и Ростовской (49%) областей, Республик Дагестан (12%) и Северная Осетия-Алания (18%). Женщины

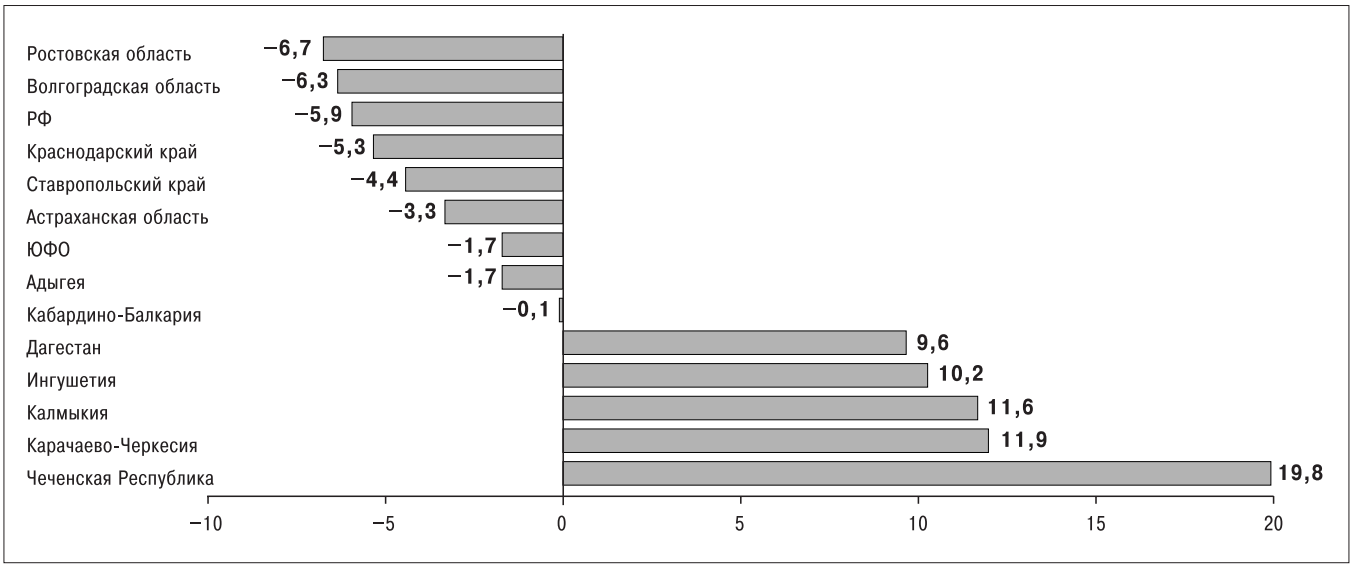


Рисунок 2. Коэффициент естественного прироста (убыли) населения ЮФО (по данным Федеральной службы Государственной статистики Ростовстата на 1 января 2007 г.)

составили около 65% всех пациентов, включенных в базу данных. Полученные данные согласуются с результатами европейского исследования, представленными K.Gustaffson на Европейском конгрессе кардиологов в 2005 г., согласно которым было установлено, что сердечно-сосудистая патология диагностируется у каждой третьей женщины. Именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а не онкологические, лидируют среди причин смерти женщин, составляя 43% от общего показателя смертности, унося жизни более двух миллионов европейских женщин ежегодно.

Распределение обследуемых женщин с АГ из объединенной выборки ЮФО характеризовалось преобладанием лиц в возрасте от 50 до 60 лет (*рис. 3*). Наряду с высоким уровнем заболеваемости АГ в данной возрастной группе обращает на себя внимание увеличение численности женщин старшего возраста. Согласно данным Госкомстата, в 2004 г. в РФ проживало 26,1 млн. женщин в возрасте старше 50 лет, то есть порядка 10% всей женской популяции составляют женщины перименопаузального возраста. По данным ООН, в России к 2020 г. ожидается увеличение числа женщин в данной возрастной группе до 29,2 млн. человек.

Представляет интерес также тот факт, что с возрастом в формировании и развитии АГ начинают четко отслеживаться гендерные особенности. У женщин среднего возраста АГ развивается реже, чем у мужчин соответствующей возрастной группы. До наступления менопаузы для женского организма характерен более низкий уровень общего периферического сопротивления сосудов, что объясняется, помимо действия эстрогенов, также

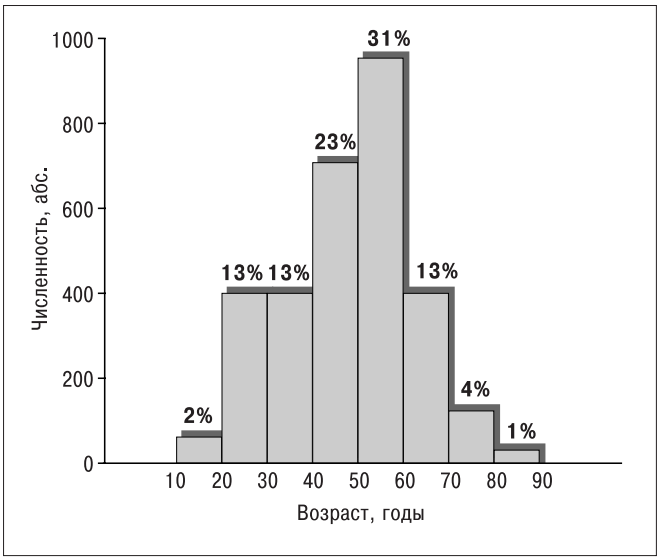


Рисунок 3. Распределение женщин по возрасту в объединенной выборке (*n* = 5253)

меньшим объемом циркулирующей крови, чем у мужчин. Кроме вышеизложенного, у женщин среднего возраста значительно менее выражена реакция как на психические, так и на физические стрессовые нагрузки [2]. В дальнейшем при достижении возраста 49–53 лет гендерные различия в заболеваемости АГ уменьшаются.

За временной промежуток в 4–5 лет частота АГ среди женщин возрастает вдвое, и к 60 годам заболевание у мужчин и женщин регистрируется уже одинаково часто. В дальнейшем частота АГ среди женщин заметно превосходит аналогичный показатель у мужчин. Важно отметить, что у трети женщин АГ формируется в период перименопаузы (45–55 лет) [2–4]. Согласно результатам, полученным в исследовании Women's Health Initiative, была выявлена достоверная связь между заболеваемостью АГ и возрастом. При этом показатель достижения целевого уровня АД в результате антигипертензивной терапии был ниже в старших возрастных группах.

Параллельно прогрессивному увеличению АД у женщин в течение первых пяти лет с момента развития АГ значимо изменяются и параметры гемодинамики, что выражается в повышении трансмитрального градиента в фазу предсердия, увеличении времени изгнания из левого желудочка, увеличении конечного диастолического и систолического объемов [2]. Кроме того, именно для женщин, страдающих АГ в постменопаузе, характерно недостаточное снижение АД в ночные часы [5].

В проведенном нами анализе объединенной выборки населения ЮФО было выявлено, что осведомленность женщин о наличии у них АГ была высокой в таких регионах, как Дагестан и Северная Осетия-Алания, составляя, соответственно, 80,2 и 80,4%. В Ростовской и Астраханской областях этот показатель был заметно ниже, составив 69,1 и 66,5%. Контроль уровня АД представляется еще более серьезной проблемой: гипотензивную терапию получают лишь 42% женщин, осведомленных о наличии у них АГ в Астраханской области, 59,9 – в Ростовской области, 42% – в Северной Осетии-Алании. Ситуация в Республике Дагестан складывается гораздо лучше: 72,1% женщин, страдающих АГ, принимают гипотензивные препараты.

Вместе с тем было установлено, что АГ является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ), особенно в перименопаузальный период. Это заключение было сделано на основании того факта, что ИМ в 45% случаях развивается у женщин, страдающих АГ. Кроме того, АГ является фактором риска, способствующим разви-

тию хронической сердечной недостаточности. Так, по данным, полученным при проведении Фрамингемского исследования, в которое были включены 5 070 женщин, у 55% больных с развившейся сердечной недостаточностью в анамнезе имелась АГ.

У женщин повышение АД также является более значимым предиктором инсульта, чем у мужчин, что было показано на примере как западной, так и восточной популяций [6, 7]. Даже высокое нормальное АД (120–139 мм рт. ст.) у женщин среднего возраста связано почти с пятикратным увеличением риска сердечно-сосудистой летальности в последующие 15 лет по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень АД [8].

Представляют интерес также результаты исследований, согласно которым чрезмерные нагрузки и стресс на работе ассоциировались с большим риском развития АГ у женщин по сравнению с мужчинами, а также большим риском развития ИМ у женщин, чем у мужчин [9, 10].

Итак, риск сердечно-сосудистых осложнений стремительно возрастает в период менопаузы, что послужило основанием заключить, что менопауза сама по себе является фактором риска ССЗ у женщин [11, 12]. При этом хирургическая менопауза, в сравнении с физиологической, несет более пагубные последствия для сердечно-сосудистой системы. В частности, у женщин после проведения операции двусторонней овариэктомии атеросклеротическое поражение аорты наблюдается в 3,4 раза чаще, чем у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. Более того, если данная операция производится женщине до достижения возраста 35 лет, то это сопряжено с семикратным увеличением риска развития инфаркта миокарда, в то время как спонтанная преждевременная менопауза увеличивает данный риск лишь в 2–3 раза [13].

Влияние эстрогенов на сосудистую стенку включает в себя немедленные и отсроченные эффекты. Основным среди немедленных эффектов является вазодилатация, опосредованная оксидом азота (NO), осуществляемая через активацию специфических эстрогеновых рецепторов сосудистой стенки. Согласно результатам многочисленных исследований, было показано, что у женщин в период овуляции на фоне пика секреции эстрогенов отмечается значительное повышение уровня NO в крови. Более того, эстрогены повышают экспрессию генов таких ферментов, как простациклинсинтаза и NO-синтаза, оказывающих продолжительные эффекты на вазодилатирующую способность эндотелия [14]. Помимо этого, эстрогены путем уменьшения тока кальция через кальциевые каналы гладкомышечных клеток оказывают прямое сосудорасширяющее действие, которое сопоставимо с влиянием на сосудистую стенку антагонистов кальция [15, 16]. К другим длительным эффектам эстрогенов относятся влияние на сывороточные концентрации липопротеидов, процессы коагуляции, фибринолиза, а также антиоксидантную систему [17]. Эстрогены уменьшают уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ускоряя их метаболизм, повышают уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), подавляя окисление последних, что также приводит к снижению сердечно-сосудистого риска [18]. Во время менопаузы уровни общего холестерина, ЛПНП, липопротеина (а) начинают увеличиваться на фоне снижения содержания ЛПВП, что предопределяет рост вероятности дислипопротеинемии, атеросклероза и его осложнений [19].

При анализе наличия модифицируемых факторов риска неинфекционных заболеваний у населения ЮФО наиболее распространенным оказался повышенный индекс массы тела (ИМТ), который регистрировался у 60% респондентов объединенной выборки округа, причем наиболее высоким он оказался у женщин, проживающих в Ростовской области, и составил 27,9 кг/м^2. При этом обнаружено, что повышенный ИМТ (25,0–29,9 кг/м^2) регистрируется у 48,7%, а ожирение (⩾30 кг/м^2) – у 17,8% женщин. При выделении из общей популяционной выборки г. Ростова-на-Дону женщин с АГ выявлялась большая распространенность как повышенного ИМТ, так и ожирения. Повышенные значения ИМТ отмечались у 43% пациентов с АГ (против 14% без нее). Распространенность же ожирения у женщин с АГ составила 42% (*рис. 4*).

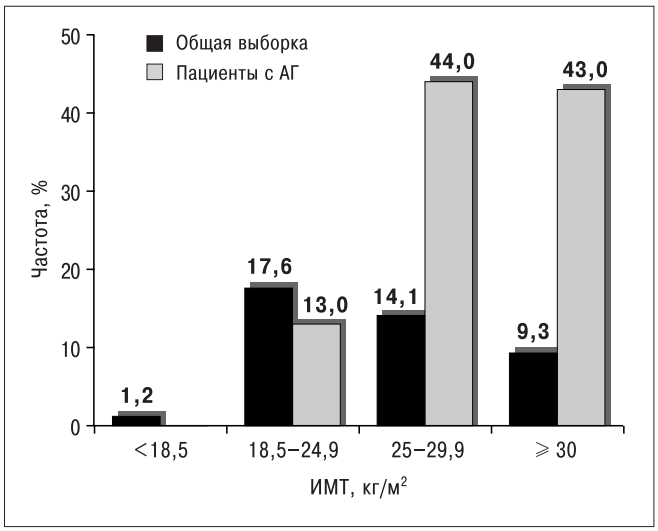


Рисунок 4. Индекс массы тела у женщин (Ростов-на-Дону, *n* = 2 332 респондентов)

Анализ взаимосвязи значений ИМТ и АД показал, что у женщин имелась прямая корреляционная зависимость между ИМТ и величинами систолического и диастолического АД. Коэффициенты корреляции (*r*) составили, соответственно, 0,43 и 0,41.

Необходимо отметить, что повышенный ИМТ является одним из важных факторов риска развития ССЗ. Наличие у человека избыточной массы тела увеличивает риск развития ИБС в среднем в 2–3 раза, а при увеличении ИМТ на одну единицу частота коронарных событий возрастает на 10%. Это, вероятно, связано с тем фактом, что увеличение ИМТ сопровождается повышением ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и снижением уровня ЛПВП [20]. Более того, известно, что ожирение ассоциируется с 50%-м повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [21]. В настоящее время повсеместно резко возрастает доля лиц, страдающих ожирением. Этот факт был обозначен в докладе экспертов ВОЗ (Report of a WHO consultation on obesity) как эпидемия [22].

У женщин риск неблагоприятных исходов в результате формирования избыточной массы тела гораздо выше, чем у мужчин. Так, каждый килограмм, набранный после 20-летнего возраста, увеличивает риск развития ССЗ на 5,7% у женщин и на 3,1% – у мужчин [23]. Согласно принятым рекомендациям, женщинам следует избегать превышения ИМТ более 25 кг/м^2, причем для жителей Азиатского региона приняты более строгие критерии избыточной массы тела. Тем не менее отмечено, что в большинстве стран ИМТ у женщин заметно выше, чем у мужчин [24].

При анализе данных объединенной выборки лиц с АГ, проживающих в ЮФО, было выявлено, что наименьшие значения уровня общего холестерина среди женской популяции зарегистрированы в Астраханской области (5,0 ммоль/л), а максимальные – в Дагестане (5,7 ммоль/л). Высокая встречаемость ожирения среди женщин обусловлена в первую очередь конституциональными особенностями организма. Кроме того, весомый вклад в повышение ИМТ вносят нестабильность гормонального фона, в том числе его изменения во время беременности, родов и в перименопаузальный период [24].

Одним из распространенных поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в ЮФО является курение. При анализе объединенной выборки в регионе курят 40% опрошенных мужчин и 3% женщин. Печальные лидирующие позиции по распространенности курения среди населения занимает Астраханская область, где курят 48% мужчин и 5% женщин. Данные по распространенности курения среди населения г. Ростова-на-Дону еще более настораживают. В столице округа курят почти 50% мужчин и 16% женщин, а стандартизованная по возрасту распространенность курения составляет 33%. Приведенные данные свидетельствуют о подтверждении «урбанизации» данного фактора риска, причем более отчетливо это видно на примере именно женской популяции.

В ходе исследования также анализировалась распространенность среди женщин в ЮФО патологии молочной железы и заболеваний женской половой сферы. В 2006 г. в сравнении с показателем в 2005 г. было отмечено увеличение числа женщин с доброкачественной дисплазией и гипертрофией молочной железы на 3 944 случая. При этом показатель общей заболеваемости вырос на 6,4%. Прирост показателя, в основном, был достигнут за счет увеличения как заболеваемости, так и болезненности в Адыгее (более чем в 7 раз увеличилась заболеваемость, почти в 6 – болезненность) и Карачаево-Черкесии (соответственно, в 5 и 7 раз). Наиболее высокий показатель общей заболеваемости доброкачественной дисплазией и гипертрофией молочной железы среди регионов ЮФО в 2006 г. был отмечен в Республике Дагестан и составил 4,9 случая на 10 тыс. населения.

Воспалительные заболевания женской половой сферы в ЮФО регистрировались на прежнем уровне за исключением Республики Калмыкия, где первичная заболеваемость сальпингитом и оофоритом за 2006 г. увеличилась на 72,6% и была максимальной среди всех субъектов округа. В данной республике, а также в Карачаево-Черкесии возрос также и общий показатель заболеваемости эрозиями и эктропионом шейки матки, соответственно, на 42,5 и 67,5%, несмотря на снижение общего показателя по округу на 6,2%.

Заболевания, сопровождающиеся расстройствами менструального цикла, наиболее часто отмечались в Ростовской области: показатель общей заболеваемости в 2006 г. составил 11,1 на 10 тыс. населения, что в 2 раза превышает средний показатель по округу. Реже всего за медицинской помощью по этой причине обращались женщины Кабардино-Балкарской Республики, в которой уровень общей заболеваемости был в 8,5 раза ниже, чем в Ростовской области.

Ростовская область также занимает «лидирующие» позиции по распространенности расстройств перименопаузального периода: показатель общей заболеваемости в 2006 г. составлял 10,2 на 10 тыс.

населения, что более чем в 2 раза выше, чем по ЮФО в целом. Тем не менее при анализе распространенности женского бесплодия его уровень был наименьшим в Ростовской области – всего 0,71 на 10 тыс. населения, что в два раза ниже, чем в среднем по округу. Женское бесплодие чаще всего регистрировалось в Республике Дагестан, где встречаемость данного состояния в 2006 г. достигала 5,74 случая на 10 тыс. женского населения.

И, наконец, каковы же причины смерти женщин в Южном регионе? Наши статистические данные сопоставимы с аналогичными европейскими показателями. По информации Ростовстата на 1 января 2006 г., в Ростовской области болезни системы кровообращения и онкологическая патология занимали ведущие позиции среди причин смерти женщин. При этом смертность, связанная с сердечно-сосудистой патологией, была в 5,4 раза выше, чем от онкологических заболеваний. Число женщин, умерших от осложнений заболеваний системы кровообращения, в Ростовской области за 2005 г. составило 21 726 человек. При разделении статистических данных по городскому и сельскому населению области было обнаружено, что особо отчетливо преобладание кардиальной патологии над онкологической отмечается в сельской местности (в 6,9 раза). В городах уровень летальности от новообразований был несколько выше. Тем не менее женщины, проживающие в городах, в 4,8 раза чаще умирали от сердечно-сосудистых, чем от онкологических заболеваний.

Таким образом, нами была предпринята попытка проанализировать демографическую картину в Южном федеральном округе. Были выявлены некоторые гендерные особенности эпидемиологии факторов риска и их вклада в развитие хронических неинфекционных заболеваний. Анализ ситуации позволит адаптировать концепцию демографического развития России к нуждам Южного региона, научно обосновать подходы к качественной первичной и вторичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кательницкая Л.И., Ахвердиева М.К., Хаишева Л.А. и др. Реализация Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии и ее осложнений в РФ». Материалы VI Съезда кардиологов Южного федерального округа, 28–30 мая 2007 г. Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава, 2007; 24–53.
2. Кириченко А.А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Круглый стол. Кардиология 2003; 4: 88–95.
3. Wilson P.W. From hypertension to heart failure: What have we learned? Clin Cardiol 1999; 22: 1–10.
4. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J., et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995; 25: 305–13.
5. Sherwood A., Thurston R., Steffen P., et al. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. Am J Hypertens 2001; 14: 749–54.
6. Misbach J., Ali W. Stroke in Indonesia: A first large prospective hospital-based study of acute stroke in 28 hospitals in Indonesia. J Clin Neurosci 2001; 8: 245–9.
7. Keller K.B., Lemberg L. Gender differences in acute coronary events. Am J Crit Care 2000; 9: 207–9.
8. Bittner V. Heart disease in women. Clin Rev – Spring 2000; 62–6.
9. Alfredsson L., Hammar N., Fransson E., et al. Job strain and major risk factors for coronary heart disease among employed males and females in a Swedish study on work, lipids and fibrinogen. Scand J Work Environ Health 2002; 28: 238–48.
10. Reuterwall C., Hallqvist J., Ahlbom A., et al. Higher relative, but lower absolute risks of myocardial infarction in women than in men: Analysis of some major risk factors in the SHEEP study. The SHEEP Study Group. J Intern Med 1999; 246: 161–74.
11. Huhtasaari F., Asplund K., Wester P.O. Cardiovascular risk factors in the Northern Sweden MONICA Study. Acta Med Scand 1988; 224: 99–108.
12. Gohlke-Barwolf C. Coronary artery disease – is menopause a risk factor? Basic Res Cardiol 2000; 95: I77–83.
13. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. Сердце 2004; 6: 276–9.
14. Weiner C.P., Lizasoain I., Baylis S.A., et al. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 5212–6.
15. Stefano G.B., Prevot V., Beauvillain J.C., et al. Cell-surface estrogen receptors mediate calcium-dependent nitric oxide release in human endothelia. Circulation 2000; 101: 1594–7.

16. Stefano G.B., Prevot V., Beauvillain J.C., et al. Estradiol coupling to human monocyte nitric oxide release is dependent on intracellular calcium transients: Evidence for an estrogen surface receptor. J Immunol 1999; 163: 3758–63.
17. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999; 340: 1801–11.
18. Sullivan J.M., Vander Zwaag R., Lemp G.F., et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. Ann Intern Med 1988; 108: 358–63.
19. Akahoshi M., Soda M., Nakashima E., et al. Effects of age at menopause on serum cholesterol, body mass index, and blood pressure. Atherosclerosis 2001; 156: 157–63.
20. Погожева А.В. Диетологические аспекты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с избыточной массой тела. Сердце 2004; 6: 295–301.
21. Poirier P., Despres J.P. Exercise in weight management of obesity. Cardiol Clin 2001; 19: 459–70.
22. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.
23. Anderson J.W., Konz E.C. Obesity and disease management: Effects of weight loss on comorbid conditions. Obes Res 2001; 9: 326–34.
24. Choi B.C., Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: Results of the National Population Health Survey. Diabetologia 2001; 44: 1221–31.

Исходы и оптимальная антитромботическая терапия у женщин с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST, подвергшихся тромболизису

В статье представлены результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis in Myocardial Infarction), направленного на изучение безопасности и эффективности присоединения к тромболитической терапии у больных с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ИМСПST) эноксапарина или нефракционированного гепарина (НФГ). Показано, что в сравнении с мужчинами (n = 15 696) женщины (n = 4 783) были старше, чаще страдали артериальной гипертонией и диабетом 2-го типа (p < 0,001). Некорректированный риск наступления смерти в последующие после рандомизации 30 дней у женщин был более чем в 2 раза выше, чем у мужчин – отношение шансов (ОШ) составило 2,66 (95% доверительный интервал 2,40; 2,96) (летальность 13,2 и 5,4% соответственно). В результате коррекции с учетом возраста, типа тромболитического препарата (стрептокиназа, тенектеплаза, альтеплаза или ретеплаза), проведенной реваскуляризации, региона проживания и факторов, используемых в модели риска TIMI, было показано, что риск смерти у женщин был выше, чем у мужчин, в 1,25 (1,08; 1,46) раза. Эноксапарин при сравнении с НФГ снижал абсолютный риск смерти или нефатального ИМ у женщин на 2,9% (p = 0,007), у мужчин на 1,9% (p < 0,001). Для предупреждения одного неблагоприятного исхода (показатель NNT, number needed to treat) необходимо было пролечить эноксапарином 34 женщины и 53 мужчин. Присоединение к тромболитической терапии 1000 женщин с ИМСПST эноксапарина в сравнении с НФГ приводит к предупреждению наступления 16 случаев смерти, 13 случаев нефатального ИМ и пяти случаев неотложной реваскуляризации (3, 15 и 8 случаев у мужчин). Вместе с тем ожидается возникновение 5 дополнительных эпизодов большого кровотечения (три – в группе мужчин). Интересно, что благоприятный эффект применения эноксапарина у женщин был связан с предупреждением неблагоприятных исходов, ожидаемых только после 2-х суток госпитализации. У мужчин этот эффект был статистически достоверным уже с первых суток наблюдения – ОШ 0,85 (0,73; 1,00) (p = 0,049). Риск внутримозгового кровотечения в группах сравнения не различался – ОШ 0,81 (0,52; 1,26). В то же время риск большого кровотечения у женщин был выше в группе с эноксапарином (2,3% в сравнении с 1,4% в группе с НФГ, p = 0,022) и был сопоставим с таковым в группе мужчин с эноксапарином (2,0%, p = 0,39). Таким образом, по результатам исследования ExTRACT-TIMI 25 было показано, что женщины с ИМСПST исходно имеют худший профиль факторов риска и, как следствие, более высокий уровень 30-дневной летальности, чем мужчины. Присоединение к тромболитической терапии эноксапарина в сравнении с НФГ у женщин приводит к большему снижению абсолютного риска смерти, чем у мужчин.

Источник: *Circulation 2007; 115(22): 2822–8. Outcomes and optimal antithrombotic therapy in women undergoing fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction.*
J.L.Mega, D.A.Morrow, E.Ostör, M.Dorobantu, J.Qin, E.M.Antman, E.Braunwald.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ФАКТОРАХ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

РЕЗЮМЕ

В настоящем исследовании оценивалась частота встречаемости в московской популяции модифицируемых и немодифицируемых факторов риска у мужчин и женщин, страдающих АГ. Обследованы 216 пациентов с АГ I–Ш степени (женщин – 58,8%). При анализе степени стратификации риска у женщин отмечается более высокая, чем у мужчин, степень стратификации риска. Среди мужчин было больше пациентов, попадавших в группу риска по возрасту, почти вдвое больше курящих. Не выявлено различий по полу в частоте наследственной отягощенности. Женщины имели более высокий уровень САД, по сравнению с мужчинами, более высокий уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, выше индекс массы тела, хотя частота выявления ожирения с ИМТ > 30 кг/м² у мужчин и женщин была одинаковой. Сахарный диабет 2 типа и ретиноангиопатия у женщин встречались достоверно чаще. Гипертрофия левого желудочка была несколько большей у женщин, однако масса миокарда левого желудочка у мужчин – больше, даже с учетом различий в весе и росте. Нарушение диастолической функции преобладает у мужчин.

Ключевые слова: артериальная гипертония, мужчины, женщины, факторы риска.

ABSTRACT

This study is estimating the incidence of modified and non-modified risk factors in men and women with arterial hypertension in the Moscow population. We have examined 216 patients with arterial hypertension of I–III degree (women – 58,8%). When analyzing the extent of risk stratification we found that women have a higher degree of risk stratification than men. There were more patients among men who got into the risk group by age; there were twice more smokers. No sex differences have been detected in the frequency of hereditary taint. Women had a high level of systolic blood pressure as compared with men, a higher level of total cholesterol and low density lipoproteids, a higher index of the body weight although the frequency of obesity with the BWI > 30 kg/m² in men and women was the same. Diabetes mellitus type II and retinoangiopathy was more frequently detected in women. Hypertrophy of the left ventricle was somewhat higher in women, yet the mass of the left ventricle myocard is higher in men even given the difference in height and weight. The diastolic dysfunction is prevailing in men.

Key words: arterial hypertension, men, women, risk factors.

Н.В.Бойко,
М.Г.Глезер,
А.Ж.Абильдинова,
К.Э.Соболев

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Бойко Наталья Викторовна, *лаборант исследовательской лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний ММА им. И.М.Сеченова*

Адрес: *127473, Москва, ул. Достоевского, 31–33*

Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца. Наличие и число других факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых), сочетающихся с АГ, существенно увеличивают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Частота встречаемости различных факторов риска зависит от пола и существенно варьирует от расы, региона проживания, образа жизни населения.

Целью настоящего исследования была оценка частоты встречаемости в московской популяции различных факторов риска у мужчин и женщин, страдающих АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 216 пациентов (средний возраст составил 53,4 ± 12,1 года) с АГ I–III степени, обратившихся в амбулаторное кардиологическое отделение ГКБ № 59 г. Москвы, из которых мужчин было 89 и женщин – 127 человек.

Были осуществлены сбор анамнеза, физикальный осмотр и антропометрическое обследование. Кроме того, проводили биохимическое исследование крови (общий холестерин – ХС, ХС липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, ХС липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ, глюкоза, мочевая кислота, креатинин, общий кальций), анализ мочи. Офисное АД измеряли аускультативным методом по Короткову и проводили суточное мониторирование АД. При этом регистрировали ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Больные были проконсультированы окулистом для оценки состояния сосудов глазного дна.

В анализ включали мужчин и женщин старше 18 лет, имеющих повышение АД I–III степени по данным офисного АД. Однако не включали пациен-

тов с симптоматической АГ, беременных, больных алкоголизмом и психическими заболеваниями.

Диагноз гипертонической болезни устанавливался на основании стабильного повышения АД (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст.), выявленного при двух измерениях во время двух последовательных врачебных осмотрах, и отсутствия причин для симптоматического повышения АД.

Степень риска определяли в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии 2004 г. [1].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 5.0. и SPSS 9.0 с использованием статистических параметрических и непараметрических критериев. Данные представлены в виде M ± SD. Разница показателей в двух группах оценивалась Т-тестом, χ-квадрат. Корреляционный анализ осуществлялся по Спирмену. Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение мужчин и женщин и возраст. Среди обследованных нами 216 пациентов с АГ I–III степени повышения АД мужчины составили 41,2%, женщины – 58,8%. Это совпадает с основными опубликованными данными о том, что среди обращающихся в лечебные учреждения больных с АГ примерно 60% составляют женщины и возраст их обычно достоверно больше, чем у мужчин [2–4]. Аналогично и в нашей группе средний возраст мужчин составил 50,5 ± 14,0 лет, женщин – 55,1 ± 9,3 лет ($p = 0,024$).

Однако, как видно из данных, представленных в *таблице 1*, среди мужчин было больше пациентов, попадавших в группу риска по возрасту (старше 55 лет) – 42%, а женщин старше 65 лет было 11% ($p = 0,02$).

Длительность гипертонии у женщин отмечалась в течение 12,6 ± 8,5 лет, что достоверно выше, чем у мужчин – 9,4 ± 8,8 лет ($p < 0,001$). С учетом старшего возраста женщин время начала АГ было у мужчин и женщин примерно одинаковым.

Высота АД и частота сердечных сокращений. У женщин отмечался достоверно ($p = 0,005$) более высокий уровень САД – 171 ± 23,9 мм рт. ст. по сравнению с мужчинами – 164 ± 22,5 мм рт. ст. Достоверных различий в уровнях ДАД мужчины (101 ± 11,6 мм рт. ст.) и женщины (101 ± 9,76 мм рт. ст.), соответственно, не было. Частота сердечных сокращений у этих больных также не отличалась – 69,5 ± ± 10,9 уд. в мин у мужчин и 68,4 ± 9,2 – у женщин.

Частота встречаемости разных степеней повышения АД, а также частота изолированной систолической АГ у мужчин и женщин также не различалась достоверно.

Антропометрические параметры. Несмотря на то, что мужчины имели достоверно более высокий вес – 87,5 ± 13,7 кг по сравнению с женщинами – 79,4 ± 12,9 кг, индекс массы тела у женщин был достоверно выше и составил 30,4 ± 4,87 кг/м^2 против 28,4 ± 4,14 кг/м^2 у мужчин ($p = 0,008$).

Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, частота выявления ожирения с ИМТ > 30 кг/м^2 у мужчин и женщин была одинаковой. Известно, что даже при отсутствии ожирения ИМТ тесно связан с уровнем АД – так, при увеличении веса на каждые 4,5 кг систолическое АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [5].

Курение. Среди мужчин почти вдвое было больше курящих (*табл. 1*), и длительность курения также была больше – 10 ± 14,4 и 2,7 ± 8,1 лет, соответственно ($p = 0,00014$). Это свидетельствует о том, что многие женщины начинают курить уже в достаточно зрелом возрасте.

Известно, что даже при отсутствии АГ у женщин, курящих более 20 сигарет в день, риск развития ИБС в 2–4 раза выше, чем у некурящих. У женщин, курящих до 4 сигарет в день, риск развития ИБС в 2 раза выше, чем у некурящих. Причем у тех, кто курит так называемые легкие сигареты, риск такой же, как у тех, кто курит обычные тяжелые бренды сигарет. Прекращение курения в течение нескольких месяцев приводит к уменьшению риска. У мужчин, прекративших курить 3–5 лет назад, риск становится таким же, как у никогда не куривших [6]. В связи с этим женщинам, страдающим АГ, следует обязательно рекомендовать прекращение курения.

Неблагоприятный семейный анамнез. Не выявлено различий по полу в частоте наследственной отягощенности, более чем у 2/3 пациентов встречался этот фактор.

Дислипидемия. В обследованной нами группе у женщин отмечается более высокий уровень общего холестерина – 6,46 ± 1,22 ммоль/л и липопротеидов низкой плотности – 4,2 ± 1,14 ммоль/л, чем у мужчин – 6,01 ± 1,07 ммоль/л ($p = 0,01$) и 3,8 ± ± 1,05 ммоль/л ($p < 0,04$), соответственно, хотя достоверных отличий в частоте выявления ХС > 6,5 ммоль/л между мужчинами и женщинами не выявлено. Также не выявлено достоверных отличий в уровнях триглицеридов, ЛПВП и КА.

Гиперхолестеринемия является хорошо установленным фактором риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также увеличивает риск общей смерти. В популяционном исследовании, включившем данные о 23 тыс. мужчин и 26 тыс.

Таблица 1

Распространенность факторов риска и неблагоприятных ассоциированных состояний внутри групп

Факторы риска (n = 216)	Мужчины		Женщины		p
	абс.	%	абс.	%	
Степень повышения АД					
I	23	18,1	26	29,2	нд
II	75	59,1	46	51,7	нд
III	21	16,5	12	13,5	нд
ИСАГ	7	5,5	3	3,4	нд
Возраст (мужчины > 55, женщины > 65 лет)	37	42	14	11	0,02
Курение	39	44	17	13	< 0,0001
Повышенная масса тела	62	70	99	78	нд
Из них ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2)	30	34	60	47	нд
Отягощ. наслед. по ИБС и/или АГ	58	65	90	71	нд
Гиперхолестеринемия	29	33	57	45	нд
Гипергликемия	10	11	15	12	нд
Диабет	3	3	15	12	0,01
ИБС	25	28	52	41	нд
Повышение ТГ	25	28	55	43	нд
Повышение ЛПНП	34	38	58	46	нд
Снижение ЛПВП	3	3	6	5	нд
Ангиопатия сетчатки	60	67	107	84	0,03
Гиперурикемия	7	8	8	6	нд
Сочетание нарушений обмена:					
ГЛ и ХС	3	3	9	7	нд
МК и ХС	3	3	7	6	нд
МК, ХС, ГЛ	1	1	1	1	нд
ГЛЖ	59	66	94	74	нд

женщин 30–54 лет, было показано, что у лиц с наиболее высоким уровнем холестерина относительный риск смерти от коронарной болезни сердца повышается примерно в три раза и у мужчин, и у женщин [7].

Нарушения углеводного обмена. Среди женщин сахарный диабет 2 типа встречался достоверно чаще – 12% против 3% у мужчин (p = 0,01). Обращает на себя внимание большая частота выявления гипергликемии при проведении обследования в обеих группах пациентов, что, по-видимому, может свидетельствовать о недостаточной диагностике СД у пациентов с АГ и отсутствии соответствующей коррекции. Известно, что гипергликемия является четким предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и снижения выживаемости, особенно у женщин [8–11].

Другие биохимические показатели. Уровень мочевой кислоты (359 ± 95,3 мкмоль/л), креатинина (105 ± 19,1 мкмоль/л) и общего кальция крови (2,5 ± 0,3 ммоль/л) у мужчин достоверно выше, чем у женщин (соответственно 315 ± 99,8 мкмоль/л; p < 0,02; 90,9 ± 18,3 мкмоль/л; p < 0,000001 и 2,37± 0,2 ммоль/л; p < 0,03). Уровень калия и ионизированного кальция не отличался.

Наличие поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. У женщин чаще встречалась ретиноангиопатия – 84%, соответственно 67% у мужчин (p = 0,03). Частота выявления гипертрофии левого желудочка была несколько большей у женщин, хотя масса миокарда левого желудочка была достоверно большей у мужчин, и даже с учетом различий в весе и росте пациентов индекс ММЛЖ у мужчин оставался достоверно (p = 0,03) большим (154,5 ± 40,7 г/м^2), чем у женщин (143,2 ± 37,7 г/м^2). Повышение ММЛЖ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,49 раза для мужчин и 1,57 – для женщин и смертности, соответственно, для мужчин – в 1,73, для женщин – в 2,12 раза [12].

При анализе стратификационных факторов риска (возраст, отягощенный семейный анамнез, курение,

повышение уровня холестерина выше 6,5 ммоль/л), представленных в *таблице 2*, видно, что у мужчин отмечается достоверно большее количество стратификационных факторов риска по сравнению с женщинами. Так, у женщин преобладают 1–2 фактора, у мужчин – 1–3, и у незначительного числа пациентов встречались все 4 фактора риска.

Это совпадает с данными литературы о том, что основные факторы риска у мужчин и женщин не разнятся существенно, и лишь курение встречается чаще у мужчин, а нарушения углеводного обмена – у женщин, и, по сути, вклад этих факторов в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин также существенно не отличается. Все выше сказанное свидетельствует о необходимости проведения профилактических мероприятий, одинаково интенсивных вне зависимости от пола больных с АГ.

Таблица 2

Распределение больных по количеству имеющихся у них стратификационных факторов риска

Количество факторов риска	0	1	2	3	4
Мужчины	6 (7%)	29 (33%)	30 (34%)	19 (21%)	5 (6%)
Женщины	13 (10%)	54 (43%)	52 (41%)	8 (6%)*	0 (0%)*

Примечание.
* достоверные отличия между мужчинами и женщинами.

По данным Фремингемского исследования [13, 14], у лиц с повышенным АД факторы риска часто комбинируются между собой, и около половины больных имеют два и более фактора риска. В то же время по нашим данным сочетание различных модифицируемых факторов риска имеют почти половина женщин и 2/3 мужчин, что свидетельствует о недостаточной осведомленности пациентов о роли факторов риска и необходимости их коррекции или о неэффективности мер профилактики.

Оценка степени риска. При оценке степени риска у обследованных больных с АГ установлено, что среди женщин было достоверно больше людей с очень высокой степенью риска, среди мужчин – с высокой и средней степенью риска. Это может быть отчасти обусловлено достоверно большей частотой сахарного диабета у женщин, который сразу переводит их в категорию лиц с очень высоким риском и соответственно требует более жесткого контроля АД, гиперхолестеринемии и гипергликемии (*рис. 1*).

Таким образом, женщины по сравнению с мужчинами имеют более высокое САД, более высокие значения ИМТ, уровень общего холестерина, ЛПНП и большее число случаев сахарного диабета 2 типа, что требует интенсификации корригирующих мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 6 (Приложение).
2. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА. Кардиология 2004; 11: 55–3.
3. Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПОЛОНЕЗ (Эффективность и безоПаснОсть энаренаЛа у пациентОв с артериальНой гипЕртенЗией). Терапевтический архив 2006; 4: 44–50.
4. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности диротона (лизиноприла) при артериальной гипертонии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE

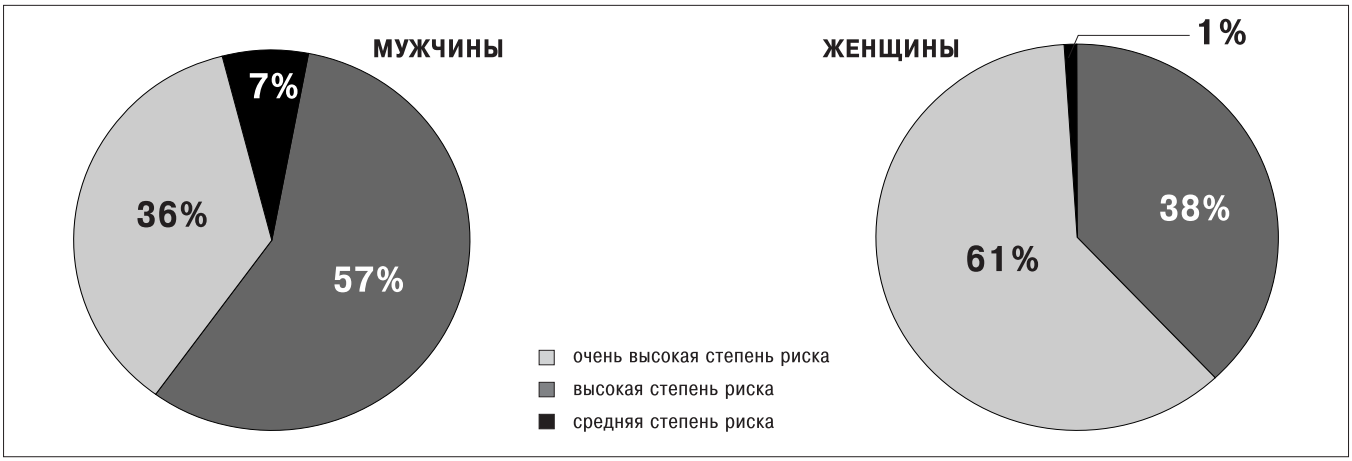


Рисунок 1. Распределение больных по степени стратификации риска

(Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimated). Гендерные различия. Проблемы женского здоровья 2007; 2(1): 5–14.
5. Stamler J., Rose G., Stamler R., Elliot P., et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. Hypertension 1989; 14(5): 570–7.
6. Reckelhoff J.F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. Hypertension 2001; 37: 1199.
7. Verschuren W.M.M., Kromhout D. Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: Do men and women differ? BMJ 1995; 311: 779–83.
8. Bruno G., et al. Sex-differences in prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in Type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabet Med 2004; 21(8): 823–8.
9. Tenenbaum A., et al. Increased prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive women with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2003; (1): 14.
10. Kannel W.B., McGeeD.L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: Framigham Study. Diabet Care 1979; 2: 120–69.
11. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and Gothenburg. H-70 study. Dement geriatr Cegh Disord 2001; 12(1): 33–10.
12. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castellini W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322: 1561–6.
13. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T., Castell W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67: 968–77.
14. Lloyd-Jones D., Larson M., Leip E., et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framinghem Heart Study. Circulation 2002; 106: 3068–72.

Артериальное давление и риск последующих сердечно-сосудистых событий у женщин с сердечно-сосудистым заболеванием: результаты исследования WACS (Women's Antioxidant Cardiovascular Study)

У предположительно здоровых людей связь между артериальным давлением (АД) и риском последующих кардиоваскулярных событий линейна. У лиц с уже имеющимся кардиоваскулярным заболеванием эта связь не столь определенна. Проведено проспективное исследование 5 218 пожилых женщин с кардиоваскулярным заболеванием в анамнезе, указавших величину своего АД при включении в исследование WACS (Women's Antioxidant Cardiovascular Study). Дизайн исследования – непрерывное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование преимуществ и риска использования во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний витаминов с антиоксидантными свойствами: фолиевой кислоты, витамина B_6 и B_{12}. В исследование включались женщины с любым сердечно-сосудистым заболеванием и/или тремя и более факторами коронарного риска. В течение всего периода исследования (медиана 6,5 лет) было зарегистрировано 661 подтвержденное сердечно-сосудистое событие (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, проведенное аортокоронарное шунтирование, чрескожная ангиопластика или сердечно-сосудистая смерть). После коррекции с учетом возраста, варианта рандомизации, использования антигипертензивных препаратов, факторов сердечного риска было обнаружено, что систолическое АД является мощным предиктором развития сердечно-сосудистого события. Связь между систолическим АД и сердечно-сосудистым риском является положительной, непрерывной и линейной (для линейного тренда $p < 0{,}001$). На каждое увеличение систолического АД на 10 мм рт. ст. риск последующего сердечно-сосудистого события увеличивался на 9% (95% доверительный интервал 4–15%). Диастолическое, среднее и пульсовое АД в данной когорте женщин являлись слабыми предикторами возникновения сердечно-сосудистого события, при совмещении систолического и диастолического АД только систолическое АД обладало предсказующей ценностью. Использование антигипертензивных средств не влияло на связь систолического АД с риском развития сердечно-сосудистого события. Таким образом, в данной популяции женщин с сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе обнаружена сильная, непрерывная и линейная связь между систолическим АД и риском развития последующих сердечно-сосудистых событий. Систолическое АД является наиболее значимой характеристикой периферического артериального давления, связанной с риском нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий.

Источник: *Circulation 2004 Apr 6;109(13):1623–9. Blood pressure and risk of secondary cardiovascular events in women: the Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS). P.J.Mason, J.E.Manson, H.D.Sesso, C.M.Albert, M.J.Chown, N.R.Cook, P.Greenland, P.M.Ridker, R.J.Glynn.*

МЕСТО АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ

Применение дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов амлодипина, особенно у женщин, может иметь дополнительное преимущество при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-гемодинамической эффективности амлодипина у женщин, страдающих ХСН. Показано, что на фоне добавления к рекомендованной терапии ХСН II–III класса амлодипина у женщин отмечается более выраженное увеличение толерантности к физической нагрузке, регистрируется больше случаев нормализации диастолической функции левого желудочка, а также более заметное улучшение качества жизни. Параллельно с этим в группе амлодипина наблюдается тенденция большего снижения концентрации мозгового натрийуретического пептида (с 301 до 239 пмоль/л, в контрольной группе – с 317 до 275 пмоль/л, p = 0,059). На фоне нормализации клинико-гемодинамических показателей концентрация женских половых гормонов (эстрадиол, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны) в группах сравнения практически не изменилась. Таким образом, добавление амлодипина в стандартную схему терапии ХСН у женщин позволяет достичь дополнительного улучшения сократительной функции сердца и качества жизни данной категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, амлодипин, женщины.

ABSTRACT

Amlodipin, a dihydropiridine blocker of calcium channels, may have additional benefits in treatment of congestive heart failure in women. The purpose of this study is to research clinical hemodynamic efficacy of amlodipin in women having chronic cardiovascular insufficiency. It has been shown that after amlodipin being added to the recommended therapy of cardiovascular insufficiency of II–III class women show increased tolerability to the physical load, there are more cases of left ventricle diastolic function normalization, and the quality of life notably improves. Concurrently, the amlodipin group shows a tendency to greater reduction of the brain natriuretic peptide (from 301 to 239 pmol/l, in the control group – from 317 to 275 pmol/l, p = 0,059). With the normalization of clinical hemodynamic indicators the concentration of female sex hormones (estradiol, follicle-stimulating and luteinizing hormones) did not virtually change in the comparison groups. Thus, adding amlodipin to the standard scheme of therapy for chronic cardiovascular insufficiency in women allows to achieve additional improvement of the heart transport function while the quality of life for these categories of patients improves.

Key words: congestive heart failure, amlodipin, women.

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров, О.В.Успенская

Московский государственный медико-стоматологический университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Терещенко Сергей Николаевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета*

Адрес: *109390 Москва, ул. Шкулева, 4*

Несмотря на несомненные успехи современной кардиологии хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается синдромом, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью. Прогноз больных с данной патологией сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями. В 2003 г. были представлены данные, убедительно демонстрирующие гендерные различия в исходах при кардиоваскулярной патологии. В течение последних 20 лет уровень сердечно-сосудистой заболеваемости у мужчин снижается, однако при этом устойчиво повышается у женщин. Это диктует необходимость корректировки имеющихся схем лечения кардиоваскулярной патологии, включая ХСН, с учетом гендерных различий.

По результатам клинических исследований у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка краткосрочное или долгосрочное назначение различных блокаторов кальциевых каналов (БКК) может повышать риск неблагоприятных клинических исходов [1–4]. Как результат этого в реальной клинической практике специалисты стараются избегать назначения БКК пациентам с ХСН даже при наличии сочетанной артериальной гипертонии и стенокардии напряжения [5].

В контролируемых исследованиях тем не менее получены данные о том, что дигидропиридиновый БКК амлодипин не только не ухудшает клинический статус пациентов с ХСН, но и способен уменьшать клиническую симптоматику и повышать толерантность к физической нагрузке [6,7]. Ис-

пользование данного препарата в схеме лечения ХСН является обоснованным именно у женщин.

В последние годы накоплены многочисленные свидетельства наличия гендерных различий, касающихся патогенеза ХСН и ответа на фармакотерапию. Так, артериальная гипертония – наиболее частая причина развития ХСН у женщин, тогда как у мужчин первое место занимает коронарная болезнь сердца (КБС). Пример тому – фрамингамское исследование, в котором показано, что артериальная гипертония ассоциирована с двухкратным повышением риска развития ХСН у мужчин и трехкратным – у женщин [8]. Кроме того, известны сведения о том, что увеличение индекса массы тела у женщин более значимо для развития ХСН по сравнению с мужчинами [9]. У женщин ожирение в большей степени влияет на функцию левого желудочка и повышает метаболическую нагрузку, связанную с увеличением сердечного выброса и внутрисосудистого объема жидкости. В конечном счете повышается давление наполнения левого желудочка и формируется его дисфункция [10].

Показано, что гендерные различия в наибольшей степени проявляются в типе дисфункции левого желудочка. У женщин гораздо чаще, чем у мужчин, развивается диастолическая дисфункция, а фракция выброса левого желудочка остается неизменной. Кроме того, необходимо также учитывать и более пожилой возраст женщин с манифестированной ХСН. Как известно, с увеличением возраста растет процент пациентов с сохранной систолической функцией левого желудочка [11].

Целью нашей работы явилось изучение клинико-гемодинамической эффективности амлодипина у женщин, страдающих ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 женщин, страдающих ХСН неклапанной этиологии, находящихся в постменопаузе. Все пациентки до включения в исследование проходили плановое обследование у гинеколога.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст до 75 лет;
- наличие ХСН II–III ФК по NYHA;
- согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование было наличие:

- гемодинамически и клинически значимого клапанного порока сердца;
- иной клинически значимой патологии, способной повлиять на результаты исследования;
- противопоказаний к амлодипину.

Методом простой рандомизации пациенток разделяли на две группы. Первая группа помимо стандартной терапии ХСН (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики в целевых дозах) получала амлодипин (Тенокс, KPKA, Словения), вторая – только стандартную терапию, которая продолжалась в течение 6 месяцев. Титрование дозы амлодипина осуществлялась каждые 2 недели по стандартной схеме. Средняя доза амлодипина составила 5,4 мг/сут.

В план обследования входило определение анамнеза, демографических характеристик, физикальное обследование, измерение АД, ЧСС, определение функционального класса ХСН.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате ALOKA-4000. Определялись следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, фракция выброса (ФВ), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу.

Оценка систолической функции ЛЖ (ФВ) проводилась методом дисков (модифицированный метод Simpson). Если визуализация была затруднительна, то оценивалась сократительная способность ЛЖ по данным одномерной Эхо-КГ. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ определяли как минимум по одному из скорректированных по возрасту параметров митрального кровотока (отношение E/A, время изоволюмического расслабления (IVRT)).

Качество жизни оценивали с помощью стандартизированной анкеты, имеющей структуру целочисленной мультиноминальной шкалы «Опросник Миннесотского университета для больных сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Выбор этого опросника обусловлен его высокой специфичностью для больных с недостаточностью кровообращения, а также высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Толерантность к физической нагрузке устанавливали с помощью шестиминутного теста ходьбы, проводимого по стандартной методике.

Исходно и через 6 месяцев терапии определяли содержание в крови эстрадиола, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов.

Исходно и при окончании лечения у 15 пациенток из каждой группы определяли содержание в крови мозгового натрийуретического пептида (МНП). Для определения концентрации МНП в

плазме использовался набор фирмы «BIOMEDICA» (Австрия). Забор крови для определения МНП проводился в вакутайнеры с антикоагулянтом ЭДТА. Для предотвращения протеолиза центрифугирование крови с целью получения плазмы осуществлялось сразу или после транспортировки на льду при 3000 оборотах в течение 15 минут при +5 ^{0}С, к полученной плазме добавлялся препарат «Гордокс» из расчета 50 мкл на 1 мл плазмы.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 11.5». Количественные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса кривой Гаусса. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое; m – стандартная ошибка средней. Различия количественных показателей в группах сравнения оценивались с помощью критерия Манна-Уитни, их изменение в результате лечения – с помощью критерия Вилкоксона. Корреляция переменных оценивалась по Спирмену. Качественные показатели представлены в виде частоты события (% к общему числу наблюдений). Их различия в группах сравнения оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (*табл. 1*). Обращали на себя внимание высокая частота избыточной массы тела, довольно высокое распространение курения. В качестве этиологических причин ХСН ведущее место занимала артериальная гипертония, доля ИБС была незначительной. Почти у каждой третьей пациентки выявлялся сахарный диабет, частота фибрилляции предсердий была невысокой. В обеих группах чаще определялся второй функциональный класс ХСН.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Амлодипин (n = 30)	Контроль (n = 30)
Возраст, лет	59,5 ± 1,2	57,9 ± 1,4
ИМТ, кг/м^2	32,5 ± 2,6	32,2 ± 5,4
Курение, %	16,7	20,0
ИБС, %	13,3	10,0
Артериальная гипертония, %	90	93,3
Сахарный диабет, %	40	33,3
Фибрилляция предсердий, %	6,7	10,0
Функциональный класс ХСН, %:		
– II	66,7	70,0
– III	33,3	30,0

Полный курс лечения (6 месяцев) прошли все больные. Средняя доза амлодипина составила 5,7 мг. Отмены исследуемого препарата в связи с развитием нежелательных явлений не было. За время наблюдения в группе амлодипина были зарегистрированы один случай развития инфаркта миокарда и один – нестабильной стенокардии, в группе контроля – один случай коронарной смерти и два случая – нестабильной стенокардии.

В *таблице 2* представлены изменения основных параметров гемодинамики у пациенток в зависимости от назначенной терапии.

Дополнительное назначение амлодипина по сравнению с контролем не приводило к достоверно более низкому уровню систолического и диастолического АД. В группе амлодипина временной отмены препарата вследствие развития гипотонии не было.

Средняя дистанция 6-минутного теста ходьбы исходно составила 330 ± 23 м в группе амлодипина и 345 ± 34 м в группе контроля. Через 6 месяцев терапии в обеих группах выявлено достоверное улучшение данного показателя: 486 ± 21 м в группе амлодипина и 437 ± 33 м в группе контроля. Наблюдалась тенденция к более высокой дистанции теста в группе амлодипина (p = 0,052).

В *таблице 3* представлены результаты эхокардиографического исследования пациенток.

Очевидно, что в изучаемой выборке подавляющее большинство пациенток имело диастоли-

Таблица 2

Изменения основных параметров гемодинамики

Показатель	Амлодипин (n = 30)	Контроль (n = 30)
Систолическое АД, мм рт. ст.:		
– исходно	147 ± 32	149 ± 37
– через 6 месяцев лечения	121 ± 13	134 ± 8
Диастолическое АД, мм рт. ст.:		
– исходно	87 ± 12	88 ± 15
– через 6 месяцев лечения	78 ± 6	82 ± 5
ЧСС, уд/мин:		
– исходно	84 ± 6	88 ± 4
– через 6 месяцев лечения	68 ± 8	66 ± 10

Таблица 3

Результаты эхокардиографического исследования до и через 6 месяцев терапии

Показатель	Амлодипин (n = 30)	Контроль (n = 30)
ФВЛЖ, %:		
– исходно	48,2 ± 3,8	49,2 ± 4,8
– через 6 месяцев лечения	52,4 ± 4,0	50,6 ± 5,6
ЗСЛЖ, см:		
– исходно	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3
– через 6 месяцев лечения	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3
МЖП, см:		
– исходно	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,2
– через 6 месяцев лечения	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,2
КСР, см:		
– исходно	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,2
– через 6 месяцев лечения	3,3 ± 0,4	3,2 ± 0,4
КДР, см:		
– исходно	4,9 ± 0,3	4,8 ± 0,4
– через 6 месяцев лечения	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,6
Нарушение соотношения Е/А, %:		
– исходно	83,3	86,6
– через 6 месяцев лечения	66,6*	76,6

Примечание. * $p < 0,05$.

ческую дисфункцию левого желудочка. Показатели систолической функции были нормальными практически у всех больных. Терапия ХСН во всех группах не привела к уменьшению толщины стенок и размеров левого желудочка. Вместе с тем на фоне добавления амлодипина происходило статистически значимое уменьшение признаков диастолической дисфункции на Эхо-КГ.

Исходный балл качества жизни по Миннесотскому опроснику составил в группе амлодипина 52,9 ± 2,5, в контроле – 52,6 ± 3,4. После шести месяцев терапии отмечено достоверное улучшение качества жизни в группе амлодипина по сравнению с группой стандартной терапии (44,2 ± 3,4 и 49,7 ± 1,7, соответственно, $p = 0,042$). Такие различия связаны с изменением толерантности к физической нагрузке, объективно выявляемые в тесте 6-минутной ходьбы.

В рамках исследования уровень МНП у практически здоровых лиц (n = 10) в среднем составил 106,4 ± 25,3 пмоль/л. Исходное содержание данного показателя в группе амлодипина было 301,2 ± 32,6 пмоль/л, в группе контроля – 317,4 ± 29,4 пмоль/л. Терапия в течение 6 месяцев приводила к уменьшению данного показателя как в основной, так и в контрольной группах (239,1 ± 21,8 и 275 ± 22,1 пмоль/л, соответственно, $p < 0,01$ для всех групп). При этом выявлена тенденция к большему снижению данного показателя в группе амлодипина ($p = 0,059$).

Показано, что концентрация женских половых гормонов не изменялась в процессе лечения. Не было выявлено какой-либо взаимосвязи между уровнями лютеинизирующего и/или фолликулостимулирующего гормона и эффективностью терапии. При изучении концентрации эстрогена были получены следующие данные. Средняя концентрация эстрадиола составляла исходно 42,6 ± 2,3 пмоль/л в группе амлодипина и 44,8 ± 3,8 пмоль/л в контроле. На фоне лечения изменение данного показателя выявлено не было (44,3 ± 5,6 и 47,2 ± 4,0 пмоль/л, соответственно). Проведенный статистический анализ выявил наличие корреляции между уровнем эстрогена в крови и дистанцией теста 6-минутной ходьбы ($r = 0,432$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Краткосрочное назначение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов пациенткам с дисфункцией левого желудочка способно вызвать ухудшение клинического состояния [12–15], а длительное использование этих средств приводит к повышению риска декомпенсации ХСН, развития инфаркта миокарда и смерти [1, 3, 4, 16].

И напротив, накоплены данные о том, что дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов – амлодипин способен стать одним из базовых препаратов в лечении определенных групп пациентов с ХСН.

В настоящее время не существует сомнений в гендерных различиях ответа на фармакотерапию ХСН. Известно, что эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у женщин ниже, чем у мужчин, в меньшей степени это можно сказать и о β-адреноблокаторах. В отношении амлодипина также имеются значимые половые отличия.

В 1996 г. в Amlodipine Cardiovascular Community Trial (ACCT) были получены первые данные о том, что эффективность этого препарата у женщин достоверно выше [17]. Еще более впечатляющие результаты были выявлены в исследованиях PRAISE [18]. Так, в проект были включены 1153 пациента (средний возраст – 64,7 года) с тяжелой сердечной недостаточностью (ФВ – менее 21%). Пациенты рандомизировались на группы плацебо (582 человека) и амлодипина (571 пациент). Срок лечения составлял 6–33 месяца, доза

Тенокс®

амлодипин

таблетки по 5 мг и 10 мг

Показания: Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами). Стабильная и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). **Способ применения и дозы:** Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к амлодипину. **Упаковка:** 30 таблеток по 5 и 10 мг.

За дополнительной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5
Тел. (495) 739 66 00. Факс (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

KRKA

ГруппаРАН, 9/2007, Russia, 2007-5494

препарата – 5–10 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования являлись госпитализация в связи с серьезным сердечно-сосудистым событием и смерть по любой причине. Она наступила у 42% в группе плацебо и 39% в группе амлодипина (P = 0,31). Смерть по любой причине произошла у 38% больных в группе плацебо и 33% в группе амлодипина (P = 0,07). Среди пациентов с ишемической этиологией сердечной недостаточности различий между группами не выявлено. Напротив, у лиц с неишемическими причинами сердечной недостаточности амлодипин уменьшал комбинированный риск фатальных и нефатальных событий на 31% (P = 0,04) и риск смерти – на 46% (P < 0,001). При анализе в подгруппах были получены следующие данные: терапия амлодипином достоверно снижала риск смертности по любой причине у женщин на 38% (95% доверительный интервал 0,40–0,96). У мужчин снижение смертности на 8% не являлось статистически достоверным [18]. Эти результаты могли быть вызваны именно тем, что у женщин чаще выявлялась неишемическая причина сердечной недостаточности. Таким образом, представляется клинически и прогностически выгодным применение амлодипина у женщин с сердечной недостаточностью неишемической этиологии.

Преимущественно неишемическая этиология ХСН в нашей работе сопровождалась очень высокой частотой диастолической дисфункции левого желудочка при сохраненной систолической функции. Терапия амлодипином в течение шести месяцев вела к достоверно более выраженному улучшению функции диастолы. Это сопровождалось тенденцией к улучшению клинической симптоматики ХСН, достоверному повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни пациенток.

Доказательства снижения механического стресса на стенки левых отделов сердца получены при определении динамики уровня мозгового натрийуретического пептида с тенденцией к более благоприятному эффекту в группе амлодипина.

Считаем необходимым подчеркнуть результаты, полученные при анализе содержания женских половых гормонов. Нами выявлено, что исходный более высокий уровень эстрадиола коррелировал с улучшением толерантности к физической нагрузке. Это может объяснить факт более благоприятного действия амлодипина на течение ХСН у женщин.

Таким образом, добавление амлодипина в стандартную схему фармакотерапии ХСН у женщин не только не ухудшает течение данного заболевания, но и позволяет достичь дополнительных клинических преимуществ.

Проведение дальнейших работ, посвященных этой тематике, позволит более точно ответить на вопрос о месте амлодипина в лечении ХСН у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elkayam U., Amin J., Mehra A., et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. Circulation 1990; 82: 1954–61.
2. Barjon J.N., Rouleau J.-L., Bichet D., et al. Chronic renal and neurohumoral effects of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 622–30.
3. Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D., Adverse Experience Committee, Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. Circulation 1991; 83: 52–60.
4. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 385–92.
5. Packer M., Kessler P.D., Lee W.H. Calcium-channel blockade in the management of severe chronic congestive heart failure: a bridge too far. Circulation 1987; 75: 56–64.
6. Packer M., Nicod P., Khandheria B.R., et al. Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of amlodipine in patients with mild-to-moderate heart failure. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 274.
7. Smith W.B., DeAbate A.C., Gollub S.B., et al. Beneficial long-term hemodynamic and clinical effects of amlodipine in chronic heart failure: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Circulation 1994; 90: 603.
8. Levy D., Larson M., Vasan R., et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996; 275: 1557–1662.
9. Chen Y.T., Vaccarino V., Williams C.S. , et al. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community based study. Am J Med 1999; 106: 605–9.

10. Hoffman R., Psaty B.M., Kronmal R.A. Modifiable risk factors for incidence of heart failure in the Coronary Artery Surgery Study. Arch Intern Med 1994; 154: 417–24.
11. Jessup M., Pina I. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127;1247–52.
12. Packer M., Lee W.H., Medina N., et al. Prognostic importance of the immediate hemodynamic response to nifedipine in patients with severe left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1987; 10:1303–11.
13. Witchitz S., Haiat R., Tarrade T., et al. Accidents cardio-vasculaires au cours des traitements par le verapamil: a propos de 6 observations. Nouv Press Med 1975; 4: 337–8.
14. Elkayam U., Weber L., McKay C., et al. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1985; 56: 560–6.
15. Packer M., Lee W.H., Medina N., Yushak M. Comparative negative inotropic effects of nifedipine and diltiazem in patients with severe left ventricular dysfunction. Circulation 1985; 72: 275.
16. Ferlinz J., Gallo C.T. Responses of patients in heart failure to long-term oral verapamil administration. Circulation 1984; 70: 305.
17. Kloner R., Sowers J., DiBona G., et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. Am J Cardiol 1996; 77: 713–22.
18. Packer M., O'Connor C., Ghali J., et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1996; 335: 1107–14.

Клинические исходы в подгруппах больных с артериальной гипертонией, леченных вальсартаном или амлодипином. Результаты исследования VALUE

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) частота наступления первичной конечной точки (сердечная заболеваемость и летальность) в группе больных с артериальной гипертонией, получавших вальсартан или амлодипин, не различалась, хотя снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) было более выраженным в группе с амлодипином. Частота возникновения инсульта в группах сравнения была сопоставима, частота инфаркта миокарда была достоверно ниже в группе с амлодипином, частота сердечной недостаточности ниже (не достоверно) в группе с вальсартаном. Протокол исследования позволял провести дополнительный анализ наступления конечной точки в подгруппах, выделенных с учетом пола, возраста, расовой принадлежности, региона проживания, наличия привычки курения, сахарного диабета 2-го типа, гипертрофии левого желудочка, протеинурии, анамнестического указания на ИБС, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, заболевание периферических артерий, уровня общего холестерина и креатинина. Дополнительные группы составили также пациенты с изолированной систолической гипертензией. Кроме того, учитывался класс антигипертензивных препаратов, использованных в лечении непосредственно перед рандомизацией. Подгруппы были сформированы с учетом исходных характеристик 15 245 больных, включенных в исследование VALUE. Для анализа различий в частоте наступления конечной точки был использован метод пропорциональных рисков Кокса. В каждой подгруппе эффект лечения с использованием вальсартана и амлодипина оценивался как отношение шансов и соответствующий 95% доверительный интервал. Проведенное исследование показало, что различия в сердечной заболеваемости и летальности определялись только полом больного. При этом лечение вальсартаном снижало риск возникновения сердечного события только у мужчин. Напротив, снижение уровня систолического АД при применении амлодипина было более заметным у женщин. Анализ вторичных конечных точек позволил установить различие в частоте возникновения сердечной недостаточности, связанное с полом больного ($p<0,001$). При этом риск наступления данного состояния при приеме вальсартана был ниже у мужчин, чем у женщин. Таким образом, как в общей группе больных с артериальной гипертонией, включенных в исследование VALUE, так и в подгруппах не обнаружено различий в частоте наступления комбинированной конечной точки при применении вальсартана и амлодипина, несмотря на то, что снижение АД было более значительным в группе больных, получавших амлодипин. Исключением явилась большая эффективность амлодипина у женщин, тогда как вальсартан был более эффективен у мужчин, снижая у них риск возникновения сердечной недостаточности, в большей степени, чем у женщин.

Источник: *J Hypertens. 2006 Nov; 24(11): 2163–8.*
Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial.
A.Zanchetti, S.Julius, S.Kjeldsen, G.T.McInnes, T.Hua, M.Weber, J.H.Laragh, F.Plat, E.Battegay, C.Calvo-Vargas, A.Cieśliński, J.P.Degaute, N.J.Holwerda, J.Kobalava , O.L.Pedersen, F.P.Rudyatmoko, K.C.Siamopoulos, O.Störset.

АНЕМИЯ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются распространенность анемии среди мужчин и женщин с острым коронарным синдромом (ОКС) и ее роль в прогнозе госпитальных исходов данного состояния. Показано, что анемия (гемоглобин <120 г/л у женщин и <130 г/л – у мужчин) регистрируется у каждого пятого пациента (19% мужчин и 22% женщин), госпитализируемого в стационар с ОКС. Больные с анемией были старше, чаще страдали хронической почечной недостаточностью, у них был выше уровень креатинина (только у мужчин) и мочевины, ниже – величина фракции выброса. Кроме того, у мужчин с анемией в анамнезе чаще имелось указание на стенокардию и ИМ. У женщин с анемией отмечались сравнительно низкие значения систолического АД и, напротив, высокие значения ЧСС. Каждое снижение уровня гемоглобина на 10 г/л у мужчин сопровождалось линейным увеличением риска наступления смерти, рецидива/повторного ИМ или инсульта в 1,18 (1,00;1,39) раза (p = 0,052) (не достоверно при коррекции с учетом возраста). У женщин эта связь была U-образной: минимальная частота неблагоприятных событий отмечена при уровне гемоглобина 130–139 г/л, каждое снижение его концентрации на 10 г/л было связано с увеличением риска в 1,52 (1,23; 1,88) раза или 1,36 (1,09; 1,70) с учетом возраста. Соответственно, при повышении концентрации гемоглобина на 10 г/л (⩾140 г/л) риск увеличивался в 1,51 (1,06; 2,16) раза или 1,46 (1,01; 2,11) при коррекции с учетом возраста. Таким образом, показано, что увеличение риска летального или нефатального сердечно-сосудистого события у мужчин происходит на всем протяжении значений концентрации гемоглобина, у женщин эта связь является U-образной. Наличие анемии связано с неблагоприятным прогнозом ОКС, главным образом, для женщин.

Ключевые слова: анемия, острый коронарный синдром, прогноз, женщины.

ABSTRACT

The article analyses the incidence of anemia among men and women with acute coronary syndrome (ACS) and its role in prognosis the hospital outcome of this state. It has been shown that anemia (hemoglobin<120 g/l for women and <130 g/l for men) is registered in one of each five patients (19% of men and 22% of women) hospitalized with the ACS. Patients with anemia were older, they more often suffered from chronic renal insufficiency, had a higher level of creatinine (only for men) and urea, and a lower ejection fraction. In addition, men with anemia in the anamnesis more frequently had indications for stenocardia and myocardial infarction (MI). Women with anemia had relatively low values of systolic blood pressure and, vice versa, high heart rate. Each reduction of the hemoglobin level by 10 g/l in men was accompanied by the linear increase of the risk combined endpoint (death, MI or stroke) by 1,8 (1,00;1,39) times (p = 0,052) (not reliable if corrected with regard to the age). This connection was U-like for women: the minimal frequency of adverse events was recorded with the level of hemoglobin 130–139 g/l, each reduction of concentration thereof by 10 g/l was associated with the risk increase by 1,52 (1,23;1,88) times or 1,36 (1,09;1,70) taking age into account. Consequently, with the hemoglobin rising by 10 g/l (⩾140 g/l) the risk increased 1,51 (1,06; 2,16) times or 1,46 (1,01; 2,11) corrected with regard to the age. Thus, it has been shown that the increased risk of the lethal or non-fatal cardiovascular event in men takes place along all hemoglobin concentration values while this connection is U-like in women. The presence of anemia is associated with the adverse events of the ACS, especially for women.

Key words: anemia, acute coronary syndrome, prognosis, women.

Р.Т.Сайгитов[1], М.Г.Глезер[1, 2], К.Э.Соболев[1, 2], С.В.Семакина[3]

[1] Городская клиническая больница № 59, Москва, Россия; [2] НИЦ ММА им. И.М.Сеченова, Москва, Россия; [3] Городская клиническая больница № 7, Москва, Россия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан Темирсултанович,
д.м.н., врач-кардиолог, ГКБ № 59
Адрес: *127473 Москва, ул. Достоевского, д. 31/33.*

Анемия является широко распространенным состоянием, регистрируемым у 10–20% взрослого населения и с возрастом частота данного заболевания только увеличивается [1]. Часто анемия встречается и среди больных кардиологического профиля. Так, по данным M.Sabatine и соавт. гемоглобин <120 г/л был выявлен у 9% больных с острым коронарным синдромом (ОКС), включенных, в общей сложности, в 16 исследований TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [2]. Не исключено, что данный показатель несколько занижен, так как в указанные исследования не включались больные с тяжелыми коморбидными состояниями. Более того, N.Al Falluji и соавт. продемонстрировали, что частота анемии в структуре случаев инфаркта миокарда (ИМ) за период с 1986 по 1996 год увеличилась почти вдвое [3]. В исследовании K.Bindra и соавт., проведенном в 2005 г., анемия среди больных с ОКС (n = 320) была выявлена уже в 18% случаев, причем с одинаковой частотой у мужчин и женщин [4]. Среди больных, госпитализированных для проведения чрескожного коронарного вмешательства, частота анемии, по данным R.McKechnie и соавт. была еще выше – 22% в группе мужчин и 30% в группе женщин [5]. Высокая частота анемии среди больных с ИМ была зафиксирована и по данным российских исследователей. Так, Т.Ю.Калюта и соавт. показали, что анемия была обнаружена у 28% больных (n = 150) с ИМ, подвергшихся тромболизису [6]. По нашим, ранее опубликованным данным [7], частота анемии среди больных с ОКС может

варьировать в диапазоне от 10 до 50%, что зависит от применяемого критерия (число эритроцитов, уровень гемоглобина или гематокрита), пола и возраста больных.

Важность выявления анемии определяется неблагоприятной ролью данного состояния в прогнозе развития ОКС и в стационаре, и в ходе последующего амбулаторного наблюдения [2, 5, 8]. Вместе с тем самостоятельная роль анемии как фактора риска у больных с ИМ не всегда подтверждается [3]. В этой связи остается неясным, следует ли включать в лечение больных с ОКС средства, направленные на восстановление нормальных гематологических параметров? А если и следует, то какие? Ведь не секрет, что именно многообразие причин анемии ограничивает применение универсальных терапевтических приемов. В то же время хорошо известно, что одним из основных этиологических факторов анемии является дефицит железа. Не исключено, что лечение железодефицитной анемии может положительно повлиять на исходы ОКС, уменьшить число повторных госпитализаций, улучшить качество жизни. Тем более что отдельные наблюдения позволяют говорить о важности лечения анемии для улучшения прогноза течения заболеваний сердца [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности анемии среди мужчин и женщин, госпитализируемых с острым коронарным синдромом, и ее роли в прогнозе госпитальных исходов данного состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в период с 01.05.2003 г. по 30.04.2004 г. на базе отделения кардиореанимации Городской клинической больницы № 59. В исследование включались все больные с предположительным ИМ или нестабильной стенокардией (НС), зарегистрированными на момент поступления в стационар – всего 1 613 больных. Кроме того, в указанный период был проведен дополнительный ретроспективный анализ случаев ИМ и НС, диагностированных в ходе госпитального наблюдения (всего 54 случая). Ограничения по возрасту, тяжести состояния, срокам поступления, длительности госпитализации не вводились.

При поступлении в стационар учитывались клинико-демографические характеристики текущего заболевания (пол, возраст больного, сроки поступления, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и др.), клеточный и биохимический состав периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ (подъем сегмента ST $\geqslant$ 0,5 мм, депрессия ST $\geqslant$ 1 мм и др.). В качестве эквивалента анемии рассматривались значения гемоглобина <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин. В ходе госпитального наблюдения учитывались изменения диагноза, а также неблагоприятные исходы ОКС (смерть, рецидив/повторный ИМ, инсульт).

При поступлении в стационар концентрация гемоглобина не была определена у 63 (3,8%) больных. Указанная группа больных была сопоставима с основной группой по возрасту (медиана 66 (56; 74) и 68 (58; 75) лет, соответственно; $p = 0{,}349$), полу (48 и 51% женщин, $p = 0{,}691$), частоте случаев ИМ (41 и 42%, соответственно; $p = 1{,}000$). Вместе с тем среди больных с неизвестным значением гемоглобина чаще регистрировались случаи смерти (летальность 19,0 и 5,1%, соответственно; $p < 0{,}001$), главным образом, в первые сутки с момента госпитализации (11 из 12 событий), но не нефатальные (рецидив/повторный ИМ и инсульт) кардиоваскулярные события (0 и 3,4%, соответственно; $p = 0{,}354$).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25;75 процентиль), осуществлялось с использованием теста Манна–Уитни для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин использован критерий Пирсона χ^2 для произвольной таблицы сопряженности ($df = 2$ и более при сравнении трех и более групп одновременно) с введением поправки на непрерывность (по Йетсу) при анализе частотной таблицы 2×2. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0{,}05$, как имеющие тенденцию при $p < 0{,}10$. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии как в однофакторном, так и в многофакторном анализах. При многофакторном анализе выделение независимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости $p < 0{,}05$. Связь зависимой количественной переменной с множеством независимых признаков определялась с помощью линейной регрессии методом пошагового включения и учетом результатов в виде стандартизированного коэффициента регрессии β. В случае ненормального распределения значения количественного признака трансформировали логарифмированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрация гемоглобина была определена у 1 603 больных (51% женщины). Уровень гемоглобина <120 г/л был зарегистрирован у 22% женщин и <130 г/л у 19% мужчин (p = 0,091). Общая характеристика исследованных больных представлена в *таблице 1.* Показано, что больные с анемией, как мужчины, так и женщины, были старше, у них чаще

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Мужчины		Женщины	
	Концентрация гемоглобина, г/л			
	<130, *n* = 148	**⩾130, *n* = 638**	**<120, *n* = 183**	**⩾120, *n* = 635**
Возраст, годы	67 (59;74)	62 (52;71)***	75 (66;80)	72 (65;77)***
В анамнезе, абс. (%)				
АГ	123 (83)	507 (79)	167 (91)	603 (95)
Стенокардия	120 (81)	445 (70)**	158 (86)	551 (87)
Инфаркт миокарда	81 (55)	263 (41)**	88 (48)	262 (41)
Инсульт	14 (9)	46 (7)	24 (13)	69 (11)
Хроническая СН	15 (10)	57 (9)	23 (13)	87 (14)
Аритмия	26 (18)	113 (18)	49 (27)	131 (21)
СД 2-го типа	19 (13)	54 (8)	36 (20)	145 (23)
Болезни сосудов	20 (14)	44 (7)*	21 (11)	56 (9)
ХОБЛ	34 (23)	119 (19)	22 (12)	87 (14)
Болезни почек	27 (18)	102 (16)	49 (27)	198 (31)
ХПН	7 (5)	11 (2)	10 (6)	10 (2)**
Курение, *n* = 535	37 (56)	175 (64)	6 (13)	21 (14)
При поступлении				
САД, мм рт. ст.	140 (120; 150)	140 (120; 160)	140 (130; 160)	150 (130; 170)*
ЧСС, уд/мин	76 (64; 96)	76 (65; 91)	83 (70; 98)	77 (68; 94)*
Креатинин, мкмоль/л	102 (91; 121)	96 (85; 112)**	98 (83; 118)	96 (84; 110)
Мочевина, ммоль/л	7,3 (5,6; 9,2)	6,1 (4,7; 7,9)***	6,8 (5,1; 9,7)	6,3 (4,9; 8,2)**
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,2; 6,7)	4,9 (4,1; 5,9)	5,4 (4,4; 7,3)	5,4 (4,4; 7,1)
Калий, ммоль/л	4,5 (4,1; 4,8)	4,4 (4,1; 4,7)	4,3 (3,9; 4,8)	4,3 (4,0; 4,6)
КФК max, Ед/л	141 (82; 299)	159 (90; 347)	100 (59; 219)	102 (66; 196)
ФВ, %	49 (4; 58)	52 (46; 58)*	51 (45; 58)	55 (48; 60)**
Суммарный риск, ед.	96 (79; 118)	83 (70; 102)***	103 (83; 127)	96 (80; 113)**
Окончательный диагноз, абс. (%)				
ИМ	61 (41)	289 (45)	80 (44)	240 (38)
НС	61 (41)	267 (42)	83 (45)	327 (51)
Другой	26 (18)	82 (13)	20 (11)	68 (11)
Госпитальные исходы, абс. (%)				
Смерть	8 (5,4)	19 (3,0)	21 (11,5)	34 (5,4)**
ККТ	14 (9,5)	39 (6,1)	30 (16,4)	50 (7,9)***

Примечание.

АГ – артериальная гипертония, СН – сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких, ХПН – хроническая почечная недостаточность, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, КФК max – максимальная активность фермента, зарегистрированная в двух последовательно выполненных тестах, ФВ – фракция выброса, определена на 8 (3;12) день наблюдения, суммарный риск – риск летального события, зарегистрированный с помощью прогностической модели [11], другой диагноз – другой сердечный/несердечный диагноз, ККТ – комбинированная конечная точка (смерть, рецидив/повторный ИМ и/или инсульт).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверное отличие по сравнению с группой больных с анемией (гемоглобин $<120^{женщ}/130^{муж}$ г/л).

регистрировались случаи ХПН (в группе мужчин при сравнении с пациентами без анемии $p = 0{,}058$). Кроме того, у мужчин с анемией была выше частота стенокардии и ИМ в анамнезе. При этом частота АГ, СД 2-го типа, хронической СН, заболеваний почек в группах сравнения была одинаковой. Вместе с тем у женщин с анемией отмечались более низкие значения САД и, напротив, высокие значения ЧСС. Помимо этого, больные с анемией при поступлении в стационар имели более высокие значения креатинина (только мужчины) и мочевины. Величина ФВ у больных с анемией была ниже.

Риск летального исхода ОКС, рассчитанный с помощью многофакторной прогностической модели [11], у мужчин и женщин с анемией был выше. В то же время различия в частоте неблагоприятных исходов ОКС у больных с анемией и без нее были обнаружены только в группе женщин. Более того, в группе больных без анемии риск летального события у женщин был в 1,84 (1,04;3,27) раза выше, чем у мужчин, в группе больных с анемией в 2,27 (0,97;5,28) раза ($p = 0{,}057$), соответственно. Однако при коррекции с учетом возраста указанные различия нивелировались: при отсутствии анемии ОШ составило 0,91 (0,50;1,67), у больных с анемией – 1,39 (0,57;3,39). Риск развития нефатальных осложнений ОКС у мужчин и женщин был одинаковым как в группе больных без анемии, так и при ее наличии.

Возрастной анализ частоты встречаемости анемии среди больных, госпитализируемых с ОКС, показал, что для мужчин характерен отчетливый возрастной тренд ($p < 0{,}001$) с максимумом у пациентов старческого возраста (50% всех больных > 85 лет) (*рис. 1*). В свою очередь, у женщин частота встречаемости анемии носила U-образный характер с максимумом в группе больных < 45 (56%) и > 85 (41%) лет. Напротив, минимальная частота анемии отмечена среди женщин 50–59 лет (9–11%).

Риск наступления смерти в стационаре (медиана длительности госпитального наблюдения – 18 дней), связанный с низким уровнем гемоглобина (<120^{женщ}/130^{муж} г/л) составил 1,86 (0,80;4,34) у мужчин и 2,29 (1,30;4,06) у женщин. Риск возникновения любого неблагоприятного события (смерть, нефатальный рецидив/повторный ИМ или инсульт) был аналогичным – ОШ у мужчин 1,61 (0,85;3,04) и 2,29 (1,41;3,73) у женщин. Вместе с тем риск летального исхода или случая ИМ/инсульта увеличивался линейно со снижением уровня гемоглобина. У мужчин эта связь была выражена в меньшей степени (*рис. 2*). В частности, каждое снижение уровня гемоглобина на 10 г/л (в диапазоне 100–160 г/л) у мужчин сопровождалось увеличением риска в 1,18 (1,00;1,39) раза ($p = 0{,}052$). При коррекции с учетом возраста ОШ составило 0,93 (0,79;1,10). У женщин связь концентрации гемоглобина с вероятностью смерти и/или нефатального сердечно-сосудистого события была U-образной. Минимальная частота указанных событий отмечена в группе больных с уровнем гемоглобина 130–139 г/л. При этом на каждое снижение концентрации гемоглобина на 10 г/л риск увеличивался в 1,52 (1,23;1,88) раза или 1,36 (1,09;1,70) с учетом возраста. Соответственно, каждое повышение его концентрации на 10 г/л (⩾140 г/л) было связано с увеличением риска в 1,51 (1,06; 2,16) раза или 1,46 (1,01; 2,11) при коррекции с учетом возраста.

Многофакторный анализ имеющихся данных показал, что с высокой концентрацией гемоглоби-

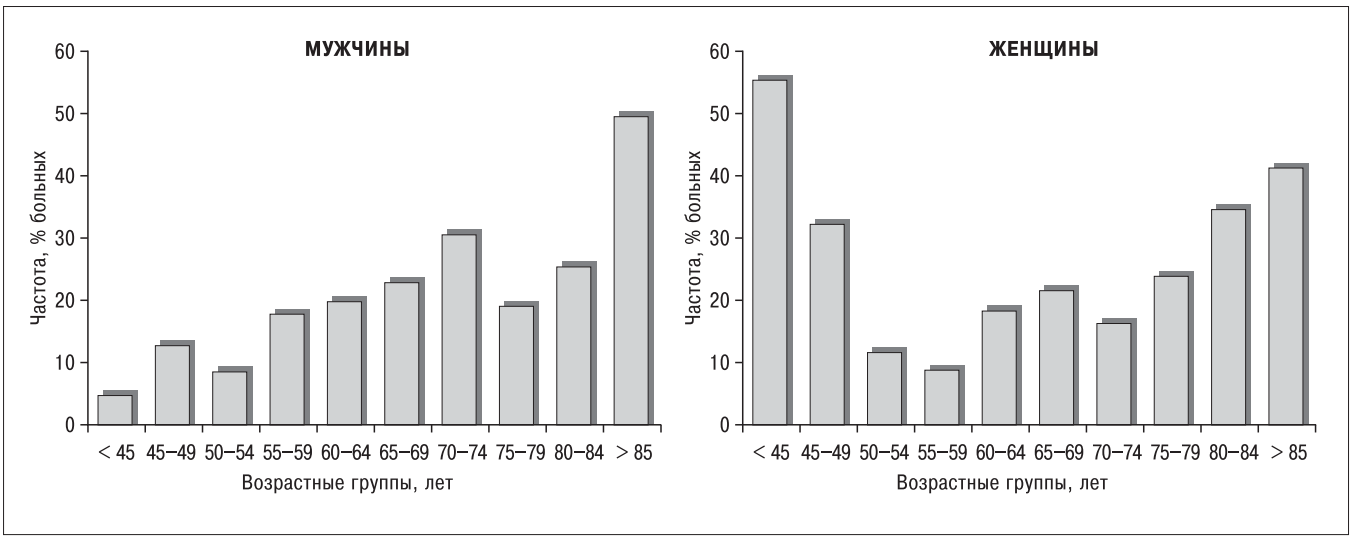


Рисунок 1. Частота анемии (гемоглобин < 120^{женщ}/130^{муж} г/л) среди мужчин и женщин, госпитализированных с ОКС. Возрастной анализ

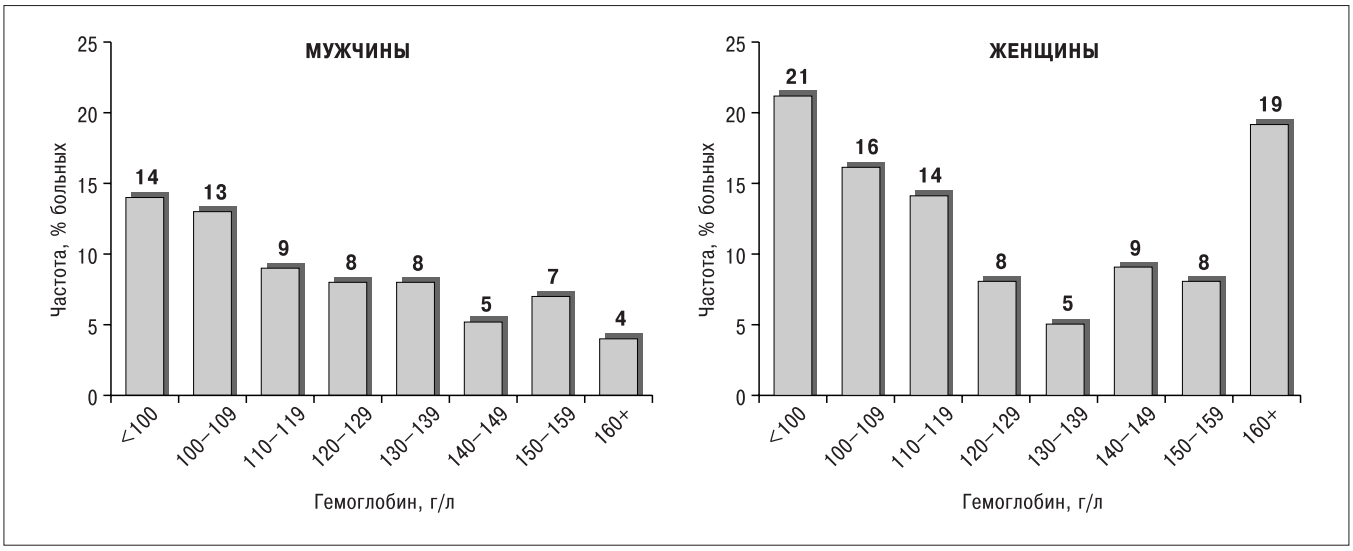


Рисунок 2. Частота наступления комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный рецидив/повторный ИМ или инсульт) при различных значениях уровня гемоглобина

на (признак пола не учитывался) были независимо связаны такие признаки, как возраст ($\beta = -0{,}191$, $p < 0{,}001$), число лейкоцитов ($\beta = 0{,}153$, $p < 0{,}001$), концентрация креатинина ($\beta = 0{,}062$, $p = 0{,}044$) и калия плазмы крови ($\beta = 0{,}060$, $p = 0{,}047$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как показало проведенное исследование, анемия широко распространена среди больных, госпитализируемых с ОКС, и встречается в среднем у каждого пятого пациента. Надо сказать, что если в общей группе больных с ОКС частота анемии среди мужчин и женщин не различалась, то в группе больных с впоследствии подтвержденным ИМ частота анемии у женщин (25%) была существенно выше ($p = 0{,}021$), чем у мужчин (17%). Как и в ряде других исследований [3, 5], нами показано, что больные с анемией старше и для них характерна высокая частота различных коморбидных состояний. У мужчин это относительно высокая частота предшествовавшей стенокардии и ИМ, у женщин – ХПН. Кроме того, женщины с анемией имели при поступлении более низкие значения САД и, напротив, высокие значения ЧСС. Интересно, что если и у мужчин, и у женщин наличие анемии было связано со сравнительно высоким уровнем мочевины крови, то высокий уровень креатинина был выявлен только у мужчин с анемией. Независимо от пола у больных с анемией отмечались и более низкие значения ФВ. Не исключено, что следствием указанных различий, с преобладанием неблагоприятных характеристик, сопровождающих развитие ОКС, у больных с анемией и стали высокий уровень летальности, а также высокая частота развития комбинированной конечной точки (смерть, рецидив/повторный ИМ или инсульт). Важно отметить, что частота указанных неблагоприятных событий при наличии анемии была выше только в группе женщин. Это несколько расходится с результатом прогнозирования госпитального исхода ОКС, проведенного с использованием многофакторной модели. Не исключено, что это несоответствие может быть связано с более благоприятным прогнозом ОКС у мужчин с анемией, нежели чем у женщин с данным состоянием, т.е. более высокий исходный риск летального события у мужчин с анемией лучше модифицируется, в том числе, и в результате антиишемического и/или антитромботического лечения.

В этом аспекте интересны результаты исследования ESAM (European Survey of Anaemia Management) [12], которые показали, что частота резистентных к лечению эритропоэтином случаев анемии у женщин заметно выше. Причем ключевым фактором, определяющим резистентность к лечению, является, по всей видимости, наличие дефицита железа [13]. Эффективность же самостоятельного использования препаратов железа для профилактики осложнений у больных с ОКС и анемией в анамнезе до сих пор не изучена. Излишняя осторожность, возможно, связана с рядом публикаций, указывавших на неблагоприятное прогностическое значение высокой концентрации железа у больных с ИБС [14, 15]. Хотя в мета-анализе J.Danesh и P.Appleby (12 исследований, около 8 тыс. больных с ИБС) наличие подобной связи обнаружено не было [16].

Помимо непосредственного влияния анемии на функциональное состояние миокарда, связь забо-

левания с неблагоприятным прогнозом ОКС может быть опосредована нарушенной у таких больных функцией почек. И действительно, ранее нами было показано, что именно сочетание анемии с гиперазотемией и гипергликемией у больных с ОКС определяет худший госпитальный прогноз [7]. Это наблюдение находит свое подтверждение и при оценке риска возникновения коронарных событий у лиц без признаков ИБС. Так, по данным C. Jurkovitz и соавт. частота подобных событий при сочетании дисфункции почек (гиперкреатинемии) и анемии более чем втрое превышает частоту манифестированных случаев ИБС при наличии изолированного повышения уровня креатинина и более чем в 6 раз при изолированном снижении уровня гемоглобина [17]. По-видимому, лечение анемии может стать важным фактором стабилизации состояния у больных с ОКС, в том числе и после их выписки из стационара. Однако для подтверждения этой гипотезы требуется проведение специально спланированных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Анемия регистрируется у каждого пятого пациента, госпитализируемого в стационар с ОКС.
2. Наличие данного состояния связано с неблагоприятным прогнозом для больного, причем это влияние наиболее очевидно у женщин.
3. Увеличение риска летального или нефатального сердечно-сосудистого события происходит на всем протяжении значений гемоглобина, причем у женщин эта связь является U-образной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anía B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., et al. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. Mayo Clin Proc 1994; 69(8): 730–5.
2. Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P., et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005. 111(16): 2042–9.
3. Al Falluji N., Lawrence-Nelson J., Kostis J.B., et al. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 2002; 144(4): 636–41.
4. Bindra K., Berry C., Rogers J., et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. QJM 2006; 99(12): 851–62.
5. McKechnie R.S., Smith D., Montoye C., et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. Circulation 2004; 110(3): 271–7.
6. Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В. и др. Сердечная недостаточность и анемия у больных острым инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал 2005; 1: 16–19.
7. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П. и др. Метаболические нарушения и анемия при остром коронарном синдроме. Возрастные особенности. Клиническая геронтология 2006; 2: 34–42.
8. Langston R.D., Presley R., Flanders W.D., et al. Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. Kidney Int 2003; 64(4): 1398–1405.
9. Goldberg N., Lundin A.P., Delano B., et al. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. Am Heart J 1992; 124(2): 424–7.
10. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. J Am Coll Cardiol 2000; 35(7): 1737–44.
11. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П. и др. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал 2006; 2: 42–50.
12. European Survey of Anaemia Management (ESAM). European Best Practice Guidelines 6–8. Assessing and optimising iron stores. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(4): 20–32.
13. Richardson D. Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(1): 53–59.
14. Gillum R.F. Body iron stores and atherosclerosis. Circulation 1997; 96: 3261–3.
15. Salonen J.T., Nyyssonen K., Korpela H., et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation 1992; 86: 803–11.
16. Danesh J., Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. Circulation 1999; 99: 852–4.
17. Jurkovitz C.T., Abramson J.L., Vaccarino L.V., et al. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. J Am Soc Nephrol 2003; 14(11): 2919–25.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

РЕЗЮМЕ

В исследование включено 210 беременных с задержкой роста плода в сроке беременности 27–36 недель. Контрольную группу составили 140 пациенток, которые получали стандартную терапию антиагрегантами (трентал, курантил), нестероидными анаболическими препаратами (оротат калия, рибоксин) и витаминами. У 70 беременных, составивших группу сравнения, помимо стандартной терапии были проведены два курса лечения препаратами карнитина гидрохлорид (n = 36) и Актовегин (n = 34). Изучение постнатального исхода показало, что применение карнитина гидрохлорид в комплексе со стандартной терапией синдрома задержки роста плода (СЗРП) является высокоэффективным. Включение Актовегина в комплекс терапии СЗРП позволяет значительно уменьшить частоту гипоксически-ишемических поражений ЦНС. Эффективность терапии СЗРП достоверно выше при начале лечения до 32-ой недели беременности.

Ключевые слова: беременные, внутриутробная задержка развития, Актовегин, карнитин, плод.

ABSTRACT

The study has included 210 pregnant women with the intrauterine growth retardation (IUGR) during 27–36 weeks of pregnancy. The control group was composed of 140 patients who underwent a standard therapy by antiaggregants (trental, curantil), non-steroid anabolic agents (kalii orotas, riboxin) and vitamins. Seventy pregnant women constituting the comparison group underwent two courses of treatment by carnitine hydrochloride (n = 36) and Actovegin (n = 34) along with the standard therapy. The survey of the postnatal period showed that application of carnitine hydrochloride alongside the standard therapy for the IUGR syndrome is highly effective. Including Actovegin into the overall IUGR syndrome therapy allows to reduce significantly the frequency of CNS hypoxic-ischemic lesions. The efficacy of the IURG syndrome therapy has been proved to be higher with treatment starting prior to the 32-d week of pregnancy.

Key words: pregnant women, intrauterine growth retardation, Actovegin, carnitine, fetus.

О.В.Макаров,
Д.В.Насырова,
П.В.Козлов

Российский государственный медицинский университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Козлов Павел Васильевич,
к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ

Адрес: *117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1*

Введение

Синдром задержки роста плода (СЗРП) является одним из клинических проявлений хронической плацентарной недостаточности, который характеризуется высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью [1–3]. По данным ВОЗ, распространенность СЗРП колеблется от 31,1% в государствах Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В нашей стране распространенность СЗРП составляет от 2,4 до 17% [1]. Современные подходы терапии синдрома основаны на комплексном применении препаратов, улучшающих плацентарное кровообращение и внутриклеточный обмен, однако их низкая эффективность требует внедрения новых методов лечения.

В настоящее время в терапии СЗРП широко применяются препараты анаболического действия, в том числе Актовегин («Никомед», Австрия), представляющий собой гемодериват крови телят с низкомолекулярными пептидами и нуклеиновыми кислотами. Актовегин способствует нормализации белок-синтезирующей функции плаценты, значительно повышает внутриклеточный транспорт глюкозы, что особенно важно для клеток, находящихся в условиях сниженного энергообеспечения и гипоксии [4].

Одним из перспективных направлений терапии СЗРП является применение карнитина гидрохлорид (Экспериментальное производство медико-биологических препаратов Российского Кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, г. Москва). Карнитин обладает анаболическим и жиромобилизующим действием, стимулирует синтез белка и мембранных фосфолипидов, участвует в транспорте жирных кислот в митохондрии, где происходит их окисление с образованием энергии. Свойства карнитина оказывают существенное влияние на развитие и созревание плода, участвуя в процессе синтеза кетонов печенью, являющимся основным

путем энергетического метаболизма новорожденного [5–7].

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка эффективности Актовегина и карнитина гидрохлорид в лечении синдрома задержки внутриутробного роста плода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 210 беременных, у которых в сроке беременности 27–36 недель был выявлен СЗРП. Результаты стандартной терапии антиагрегантами (трентал, курантил), витаминами и нестероидными анаболическими препаратами (оротат калия, рибоксин) проанализированы ретроспективно у 140 пациенток (контрольная группа). Эффективность добавления к стандартной терапии препаратов карнитина гидрохлорид (36 пациенток – 1-я группа) и Актовегин (34 пациентки – 2-я группа) оценивалась в проспективном сравнительном исследовании.

Карнитина гидрохлорид вводился внутривенно капельно, из расчета 1 г препарата в сутки (10,0 мл 10% раствора), в 200 мл физиологического раствора со скоростью 15 мг/мин. Курсовая парентеральная доза составила 5 г препарата с последующим пероральным приемом карнитана гидрохлорида в капсулах. Актовегин вводился из расчета 200 мг в сутки через день, 5 мл раствора в 400 мл 5% раствора глюкозы. Курсовая парентеральная доза составила 1 000 мг препарата. В дальнейшем препарат назначался внутрь в суточной дозе 600 мг. В обеих группах проводились два курса парентерального введения лекарственного средства с интервалом в 1–1,5 недели, в течение которого назначался прием препарата внутрь.

Эффективность терапии оценивалась по окончании второго курса по данным ультразвуковой (УЗ) фетометрии, выполненной на аппарате Aloka-630. Функциональное состояние плода определялось на основании параметров кардиотокографии (КТГ), а именно базального ритма, амплитуды осцилляций и периодических изменений в виде акцелераций и децелераций. Кардиомониторное наблюдение проводилось с использованием прибора Oxford Team 8 000. Состояние новорожденных оценивалось по массе, с учетом перцентильных кривых, по шкале Апгар, неврологической синдромальной патологии.

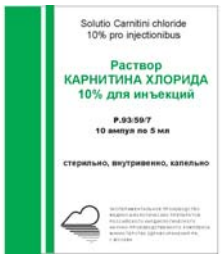
При статистическом анализе полученных данных для сравнения средних величин количественных переменных использовался критерий Стьюдента. Статистически достоверными считались различия при вероятности ошибки (p) менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осуществленный клинико-анамнестический анализ показал однородность групп. Средний возраст женщин в контрольной, 1-й и 2-й группах (27,6 ± 6,1; 26,2 ± 6,1 и 26,8 ± 5,2 лет, соответственно), конституциональные особенности беременных (индекс исходной массы тела 24,8 ± 2,3; 25,8 ± 3,3 и 26,8 ± 2,5 кг/м^2), уровень образования (высшее образование у 52, 63 и 58% женщин) были сопоставимы. При этом не выявлено достоверных различий в частоте курения (курили 7,1, 7,9 и 8,2% женщин, соответственно), структуре и частоте экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. На момент включения в исследование не состояли в браке 23, 28 и 27% женщин. Отягощенный акушерский анамнез (перинатальная смертность в анамнезе) был отмечен у 10, 5 и 7% пациенток, соответственно.

Исходно формы СЗРП и женщины с различной степенью тяжести синдрома (*табл. 1*) в группах сравнения встречались одинаково часто. В результате проведенной терапии отмечено значительное сокращение количества женщин с асимметричной формой СЗРП в группе, получавших в дополнение к стандартной терапии карнитина гидрохлорид. Кроме того, в 1-й и 2-й группах значительно сократилось количество пациенток со среднетяжелой

Карнитин
Карнитина хлорид
(раствор для инъекций 10% 5 мл №10)
Универсальный корректор метаболических процессов



ISO 9001

- анаболитическое средство негормональной природы.
- способствует образованию АТФ; уменьшает проявление сердечной недостаточности, позволяет снизить потребность в других препаратах, поддерживающих работу сердца.
- препарат для повышения физической работоспособности и выносливости в черезвычайных ситуациях.
- влияет на жировой обмен и способствует поддержанию оптимального веса тела у больных, страдающих ожирением.
- применяется при хронических гастритах со сниженной секреторной функцией и хронических панкреатитах с внешнесекреторной недостаточностью.
- элемент комплексной терапии псориаза, себорейной экземы, очаговой склеродермии, дискоидной красной волчанки.
- эффективное средство при травматических и токсических поражениях головного мозга, ишемическом инсульте, дисциркуляторной энцефалопатии.
- стимулятор метаболических процессов, что делает его крайне ценным в микропедиатрии.

Единственный изготовитель Карнитина в ампулах в России:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий

121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 А;
Тел./ Факс: (495) 414 6522,414 6175, 149 0213.

Таблица 1

Эффективность терапии в зависимости от степени тяжести СЗРП в %

Группы сравнения	I степень	II степень	III степень	Нет
До лечения				
Первая	69,5	22,2	8,3	–
Вторая	70,6	20,6	8,8	–
Контрольная	75	20	5	–
После лечения				
Первая	69,5	11,1*	5,6	13,9
Вторая	67,6	14,7	5,9	11,8
Контрольная	74,3	15	6,4	4,3

Примечание.
* Наличие достоверного ($p < 0,05$) различия по сравнению с показателями до лечения.

(II степень) и тяжелой (III степень) формами синдрома (см. табл. 1). Достижение плодом соответствующей гестационному сроку массы тела было отмечено в 13,9% случаев в 1-й группе, 11,8% – во 2-й и 4,3% – в контрольной группе.

Анализ эффективности терапии в зависимости от срока начала лечения показал, что при ранней диагностике и начале лечения до 32 недели беременности сократить отставание в росте плода к родам удалось на две и более недели во всех группах (*рис. 1*). При проведении терапии после 32 недели беременности сокращение отставания в росте не превысило 1,3 недель.

Данные функциональных методов пренатальной диагностики указывали на стабильное удовлетворительное состояние плодов во всех группах.

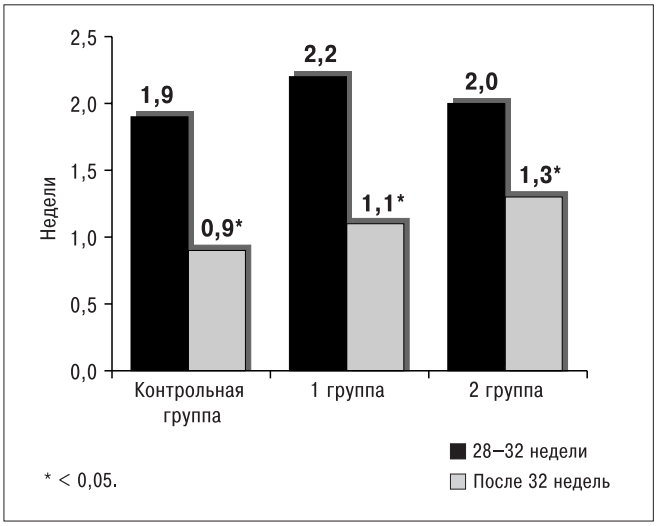


Рисунок 1. Сокращение отставания роста в зависимости от срока начала лечения

Однако анализ объема околоплодных вод, представленный на *рисунке 2*, показал, что частота маловодия достоверно уменьшалась после лечения только в 1-й группе. Во второй группе динамика изменения объема околоплодных вод не была достоверной, а в контрольной группе, напротив, отмечалась тенденция к увеличению частоты маловодия.

Таким образом, уменьшение объема околоплодных вод в 1-й группе, являясь благоприятным фактором, определяющим течение и исход беременности, указывает на целесообразность применения карнитина гидрохлорид в комплексе лечения плацентарной недостаточности и СЗРП.

Изучение постнатального исхода показало, что средняя масса новорожденных при одинаковом гестационном сроке была ниже во 2-й группе, тем не менее достоверных различий между группами выявлено не было (*табл. 2*).

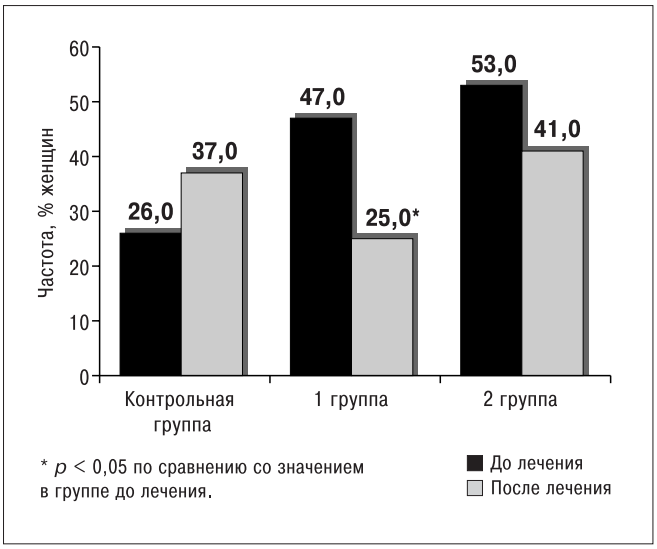


Рисунок 2. Частота умеренного и выраженного маловодия в группах сравнения до и после лечения

Таблица 2

Показатели роста и массы тела новорожденных при рождении

Клиническая группа	Срок гестации при рождении, нед	Рост, см	Масса тела, г
Контрольная (n = 140)	38 ± 2	45 ± 4	2195 ± 699
Первая (n = 36)	37 ± 3	45 ± 3	2353 ± 652
Вторая (n = 34)	38 ± 2	44 ± 5	1903 ± 407

Примечание.
* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой до лечения.

Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, а также сроки стационарного лечения новорожденных и показатели перинатальной летальности в группах статистически не различались. Также не имела статистически достоверных отличий частота внутрижелудочковых кровоизлияний, которая составила 3,6; 2,5 и 2,9% в контрольной, 1-й и 2-й группах, соответственно. В то же время анализ частоты перивентрикулярных лейкомаляций головного мозга показал достоверно более высокую частоту данной патологии в контрольной группе – 37,8%, а в 1-й и 2-й группах этот показатель составил 11,1 и 8,8%, соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

ВЫВОДЫ

- Применение карнитина гидрохлорида высокоэффективно в комплексе стандартной терапии синдрома задержки роста плода.
- Включение Актовегина в комплекс терапии СЗРП позволяет уменьшить частоту гипоксически-ишемических поражений ЦНС.
- Эффективность терапии синдрома задержки роста плода достоверно выше при начале лечения до 32 недели беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики (обзор литературы). Проблемы репродукции 1998; 4: 11–6.
2. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. Endocr Regul 2000; 34 (1): 33–6.
3. Diamond F.B. Fetal growth programs future health: causes and consequences of intrauterine growth retardation. Adv Pediatr 2001; 48: 245–72.
4. Аль Садык А.А. Оценка эффективности Актовегина в лечении ВЗРП. Автореф. дисс. ...к.м.н., М.; 1995: 40.
5. Arenas J., Rubio J.C., Martin M.A., Campos Y. Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism. Early Hum Dev 1998; 53: 43–50.
6. Saheki T. Carnitine as a vitamin-like biofactor. Nippon Rinsho 1999; 57(10): 2270–5.
7. Winter S., Birek L., Walker T., Phalin-Roque J., Chandler M.J., Field C., Zorn E. Therapy of metabolic disorders with intravenous (IV) access ports and long term intravenous L-carnitine therapy. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30(2): 152–3.

Ассоциация короткой продолжительности сна с риском развития артериальной гипертонии у мужчин и женщин: результаты исследования Whitehall II

Известно, что недостаточный сон (5 часов ночью) сочетается с высоким риском гипертонии в среднем возрасте, но не среди лиц пожилого возраста. В проспективном исследовании оценили частоту развития артериальной гипертонии 140/90 мм рт. ст. в когорте британских гражданских служащих (10 308 человек) в возрасте 35–55 лет (фаза 1 – 1985–1988 г), а также в фазе 5 (1997–1999 гг.) и фазе 7 (2003–2004 гг). В среднем за пять лет (сравнение 5 и 7 фаз) у 20% участников развилась артериальная гипертония. Оказалось, что длительность ночного сна менее 5 часов сопровождалась более высоким риском развития гипертонии по сравнению с теми, кто спали 7 часов. Эта закономерность была характерной только для женщин, и отношение шансов при короткой продолжительности сна составило 2,01 (95% ДИ 1,13–3,58, $p = 0,003$). При построении модели с учетом возраста и рабочей занятости снижение продолжительности сна до 6 часов увеличивало риск до 1,56 [95% ДИ 1,07–2,27], менее 5 часов – до 1,94 [95% ДИ 1,08–3,50]. С учетом других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и психиатрического статуса было отмечено, что риск развития гипертонии не зависел от продолжительности сна – соответственно 1,42 [95% ДИ 0,94–2,16] для 6-часового сна и 1,31 [95% ДИ 0,65–2,63] – для сна менее 5 часов по сравнению с 7 часами. Эти данные свидетельствуют о том, что недостаточный ночной сон у женщин может оказывать неблагоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему.

Источник: *Hypertension. 2007;50:693. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II study. F.P.Cappuccio, S.Stranges, N.-B.Kandala; M.A.Miller, M.Frances, F.M.Taggart, M.Kumari, J.E.Ferrie, M.J.Shipley, E.J.Brunner, M.G.Marmot.*

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И БЕРЕМЕННОСТЬ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются особенности течения бронхиальной астмы (БА) у беременных женщин, в том числе и во время родов. Представлены основные классы лекарственных средств, предусмотренных для лечения БА у беременных, дана их характеристика. Сделано заключение о том, что основной задачей ведения больных с БА во время беременности являются контроль симптомов заболевания, нормализация физиологических показателей и предотвращение обострений, связанных с вирусно-бактериальными инфекциями. Это позволит не только облегчить течение беременности, но и послужит залогом благополучного внутриутробного развития будущего ребенка.

Ключевые слова: беременность, бронхиальная астма, лечение.

ABSTRACT

The article analyses specific features of the bronchial asthma (BA) in pregnant women, during labor as well. Major classes of agents stipulated for the BA treatment in pregnant women have been presented with the main characteristics thereof provided. A conclusion has been made that the chief objective of managing patients with BA during pregnancy is to control symptoms of the disease, normalize physiological indicators and prevent complications caused by bacterial infections. That will allow not only to facilitate the course of pregnancy but will also serve as the ground for the favorable intrauterine development of the future child.

Key words: pregnancy, bronchial asthma, treatment.

Д.Б.Утешев[1], И.А.Крылов[2], О.В.Буюклинская[2]

[1] Российский государственный медицинский университет, Москва;
[2] Северный государственный медицинский университет, Архангельск

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Утешев Даниил Борисович, *профессор, д.м.н.*

Адрес: *115487 Москва, ул. Ак. Миллионщикова, д.1, ГКБ № 79, кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ*

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний человека. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА в популяции достигает 5%, более того, отмечается повсеместная тенденция к дальнейшему росту численности таких больных. БА остается актуальной проблемой и в акушерской практике, характеризуясь высокой частотой данной патологии среди беременных женщин (БА осложняет приблизительно 1% всех случаев беременности) и трудностями терапии заболевания в этот период. Однако произошли существенные изменения в оценке возможности вынашивания плода и рождения ребенка при астме. Если раньше мог возникать вопрос об искусственном прерывании беременности в связи с тяжелой астмой у матери, то сегодня ясно одно: бронхиальная астма – не повод для отказа иметь детей.

Особенности течения бронхиальной астмы при беременности

При беременности возникают сдвиги в иммунной системе, которые оказывают негативное влияние как на течение астмы, так и на течение беременности. У пациенток с БА чаще, чем у здоровых женщин, развиваются ранний токсикоз (в 35% случаев), угроза прерывания беременности (в 25%), нарушения родовой деятельности (в 20%), быстрые и стремительные роды, следствием чего являются высокий родовой травматизм (24%), высокая частота рождения недоношенных детей. У беременных с тяжелой формой БА отмечается высокий процент самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, часто возникает необходимость в операции кесарева сечения.

У одних больных признаки обострения (или развития) БА возникают на начальных сроках беременности, у других – во второй половине. Астма, возникшая в начале беременности, подобно раннему токсикозу, может угаснуть к концу первой ее половины. В этих случаях прогноз для матери и плода обычно благоприятный.

БА, начавшаяся до беременности, протекает по-разному. По некоторым данным, во время беременности у 20% больных сохраняется то же состояние,

что было до беременности, у 10% наступает улучшение, но у большинства женщин (70%) заболевание протекает тяжелее, причем преобладают среднетяжелые и тяжелые формы обострения с ежедневными неоднократными приступами удушья, периодическими астматическими состояниями, нестойким эффектом от лечения. По данным The National Institute of Child Health and Human Development, у примерно 30% женщин, у которых БА характеризовалась легким течением, во время беременности наступило обострение и утяжеление течения заболевания. Если ухудшение или улучшение состояния возникло при предыдущей беременности, то его можно ожидать и при последующих.

Течение астмы обычно ухудшается уже в I триместре беременности. Во второй ее половине заболевание протекает легче. Около 30% беременных в III триместре имеют симптомы ринита, которые сопровождаются выраженной назальной обструкцией и изменением тембра голоса. Считается, что в основе этого лежат повышение проницаемости капилляров, вазогенный отек и гиперплазия желез подслизистого слоя носа под влиянием эстрогенов. Изменения в функциональных показателях при беременности обычно начинаются уже в I триместре беременности и достигают максимальной выраженности у 20–40% беременных к моменту родов. Наиболее значимым является уменьшение остаточного объема выдоха и остаточного объема. При этом статические объемы (общая емкость легких) практически не изменяются, несмотря на то, что на поздних сроках беременности диафрагма поднимается более чем на 4 см, а поперечный диаметр в нижней части грудной клетки увеличивается из-за расширения матки более чем на 2 см.

Результаты многоцентровых исследований позволили установить целый ряд факторов, оказывающих как позитивное, так и негативное влияние на течение БА при беременности (*табл. 1*).

Хотелось бы отметить, что во время беременности увеличивается период полураспада многих биологически активных веществ, в том числе и находящихся в связи с белками плазмы, так как важной физиологической особенностью организма женщины в этот период времени является увеличение объема циркулирующей крови и снижение онкотического объема.

Бронхиальная астма во время родов и родоразрешение

Астматические приступы во время родов встречаются редко. Превентивное применение в предродовом периоде базисных препаратов (глюкокортикоидов) и бронхолитических средств позволяет минимизировать риск обострения во время родов. В послеродовом периоде течение БА улучшается у 25% женщин (легкая степень тяжести заболевания). В половине случаев состояние не изменяется и у 25% женщин – ухудшается, что требует постоянного приема препаратов с наращиванием их доз. Случаи гибели плода до и во время родов отмечаются лишь при тяжелом течении заболевания и неадекватной терапии. Однако болезнь матери может существенно повлиять на здоровье ребенка. Как правило, это проявляется ранним развитием БА у ребенка: у 5% детей заболевание развивается в первый год жизни, у 55% – в последующие годы. У новорожденных часто возникает патология верхних дыхательных путей.

Роженицы с БА при доношенной беременности обычно рожают через естественные родовые пути. Приступы удушья в родах нетрудно предотвратить медикаментозно. В случаях тяжелого течения астмы при родах показано введение неспецифических агонистов β-адренорецепторов – адреналина подкожно и изопротеринола в случае неэффективности селективных симпатомиметиков. Окситоцин и простагландин E_2 могут с успехом применяться во время родов, в то время как использования метилэргоновина следует избегать из-за его бронхоконстрикторного действия. Успешно зарекомендовал себя сульфат магния в качестве препарата выбора

Таблица 1

Факторы, влияющие на течение БА при беременности

Факторы, улучшающие течение БА	Факторы, ухудшающие течение БА
Бронходилятация, вызванная прогестероном	Простагландин F2α-опосредованная бронхоконстрикция
Потенцирующее действие прогестерона и эстрогенов на чувствительность β-адренорецепторов	Конкурентное связывание прогестерона и эстрогенов с рецепторами к кортизолу
Увеличение концентрации кортизола в плазме	Уменьшение объемов легких
Бронходилятация, вызванная простагландином Е, простациклином и натрий-уретическим пептидом	Увеличение риска острых респираторных вирусных инфекций

при преждевременных родах вследствие его бронходилятирующего действия. Частые приступы бронхоспазма во время беременности и неэффективность проводимой антиастматической терапии служат показанием для досрочного родоразрешения (в 37–38 недель беременности). Использование эпидуральной анестезии, кетамина и фентанила следует признать методом выбора для проведения обезболивания при естественном и хирургическом родоразрешении.

Лечение бронхиальной астмы во время беременности

При лечении БА у беременных следует учитывать, что все антиастматические средства проходят через плацентарный барьер и могут причинить вред плоду. В Федеральном регистре высшего органа по надзору за безопасностью использования лекарственных препаратов в США (FDA) всем без исключения лекарствам, применяемым при беременности, присвоена соответствующая категория безопасности, которая учитывает данные, полученные в ходе экспериментальных исследований и результатов многоцентровых клинических испытаний. Наиболее безопасным препаратам была присвоена категория А и В. Однако наличие синдрома бронхиальной обструкции и неадекватно леченная астма представляют гораздо большую опасность для плода (усугубление гипоксии), чем лекарственная терапия, используемая для ее лечения, в том числе и лекарственные средства из категории С (которые оказывают неблагоприятное действие у экспериментальных животных и не имеют доказанной безопасности на большой выборке больных в клинической практике). Именно такая позиция – тщательный контроль симптомов БА у беременных как действенный способ профилактики гипоксии плода – лежит в основе национальных образовательных программ России и США. Существующие группы препараты, разрешенные к применению при беременности комиссией FDA в США, представлены в *таблице 2*.

Прогноз для детей, рожденных матерями с хорошо контролируемой астмой, сопоставим с прогнозом у детей, чьи матери не болеют астмой. Поэтому необходимо лечить БА во время беременности, избегая симптомов затруднения дыхания и тем более обострений. При обострении астмы на любом сроке беременности проводится госпитализация в терапевтический стационар, а при симптомах угрозы прерывания беременности и за две недели до срока родов – в родильный дом для подготовки к родам.

В основе лечения БА у беременных лежит назначение бронхорасширяющих (β_2-агонисты, метилксантины) и противовоспалительных (глюкокортикоиды) средств. При лечении астмы предпочтение отдается ингаляционным препаратам, поскольку при этом концентрация препарата в крови минимальна (низкий риск развития системных побочных реакций), а местный эффект в целевом органе (бронхах) максимален. Рекомендуется применять ингаляторы, не содержащие фреон. Дозированные аэрозольные ингаляторы предпочтительно использовать со спейсером для снижения риска побочных эффектов.

Широко применяются препараты из группы β_2-агонистов (сальбутамол, сальметерол, беротек, алупент и др.). Они вызывают расширение бронхов с минимальным воздействием на сердце. При ингаляционном применении симпатомиметики оказывают быстрый и выраженный бронхолитический эффект, поэтому в случае приступа удушья делают 1–2 вдоха из ингалятора. Препараты данного ряда могут применяться на любом сроке беременности.

«Золотым стандартом» в России является сальбутамол (Сальбутамол, Вентолин и др.), в других странах – тербуталин (Бриканил, Айронил). Тербуталин считается оптимальным (категория В), но в нашей стране он намного дороже и менее доступен, чем препараты сальбутамола. Небулайзерная форма тербуталина в России не зарегистрирована, поэтому при необходимости в небулайзерной терапии применяется только сальбутамол. Дополнительным благоприятным эффектом этой группы средств является профилактика дистресс-синдрома – нарушений дыхания у новорожденных. В ин-

Таблица 2

Препараты, рекомендуемые FDA для лечения БА при беременности

Фармакологическая группа	МНН
Бронходилятаторы	Terbutaline Theophylline
Противовоспалительные препараты	Cromolyn sodium Beclometasone dipropionate Prednisone
Антибиотики	Penicillins Cephalosporines
Противоаллергические средства	Chlorpheniramine Tripelenamine Beclometasone dipropionate

Примечание.
МНН – международное непатентованное название.

галяционной форме в терапевтических дозах влияние на мускулатуру матки (расслабляющий эффект) β_2-агонистов очень мало, однако эту теоретическую возможность стоит учитывать.

Из группы стабилизаторов мембран тучных клеток применяются кромоны – интал, тайлед. Они назначается только при легкой персистирующей астме после 3 мес беременности для профилактики приступов астмы. При тяжелом течении болезни в связи с низкой эффективностью препарат не назначается. Если кромоны не обеспечивают адекватный контроль заболевания, должны быть назначены ингаляционные гормональные препараты.

При тяжелом течении БА беременным женщинам назначаются глюкокортикостероиды для приема внутрь. Как правило, пациентки негативно относятся к приему стероидов. Однако во время беременности опасность, связанная с введением глюкокортикостероидов, меньше, чем опасность развития гипоксии, от которой серьезно страдает плод. Лечение преднизолоном проводится под динамическим наблюдением врача, с подбором начальной и поддерживающей доз. В последние 2 дня лечения к таблеткам преднизолона добавляют препараты ингаляционных глюкокортикостероидов (беклометазон, будесонид и др.).

Ингаляционные глюкокортикоиды являются в настоящее время наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для контроля БА. Ингаляционные стероиды используются для профилактики бронхоспазма. При обострениях астмы, не дожидаясь развития тяжелых приступов, дозу глюкокортикоидов увеличивают. Ингаляционные стероиды имеют благоприятный профиль безопасности, и для плода терапевтические дозы глюкокортикоидов не опасны.

К применению теофиллина (как эуфиллина, так и пролонгированных препаратов в таблетках) при беременности относятся с большей осторожностью, особенно в последнем триместре, когда скорость элиминации теофиллина из организма снижается: препарат свободно проникает через плаценту и может вызвать тахикардию и нарушения ритма у плода. Эуфиллин при тяжелых приступах иногда вводится внутривенно. В качестве профилактического средства могут использоваться метилксантины продленного действия – производные теофиллина (теопек, теодур, теотард и др.). Препараты теофиллина улучшают маточно-плацентарный кровоток, что служит профилактикой дистресс-синдрома у новорожденных.

Для ингаляционных М-холиноблокаторов – ипратропиума бромида (Атровента) не выявлено отрицательного влияния на развитие плода (категория В), но эти препараты обычно не применяются для лечения астмы (только в комбинациях), поскольку действие его развивается более медленно и слабо выражено.

Антагонисты лейкотриенов (зафирлукаст, пранлукаст, монтелукаст) могут применяться с осторожностью и только по строгим показаниям. Класс безопасности – В.

В послеродовом периоде можно применять практически все те препараты, которые использовались и во время беременности. Это касается также и преднизолона, который, как правило, проникает в материнское молоко в небольших количествах. Преимущество следует отдавать ингаляционным способам доставки лекарственных препаратов, так как они имеют низкую системную биодоступность.

Таким образом, основными задачами ведения больных с БА во время беременности являются контроль за симптомами, нормализация физиологических показателей дыхания и предотвращение обострений, связанных с вирусно-бактериальной инфекцией. Арсенал современных антиастматических средств располагает достаточным количеством эффективных и вместе с тем безопасных препаратов, способных обеспечивать качественный контроль БА у беременных женщин. Следует помнить, что адекватная терапия астмы способна не только облегчить течение беременности, но и служит залогом благополучного внутриутробного развития будущего ребенка.

ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

РЕЗЮМЕ

Несмотря на то, что панкреатит во время беременности встречается редко, заболевание характеризуется высокими показателями материнской и перинатальной смертности. Среди многообразия этиопатогенетических причин панкреатита беременных основная роль в его развитии принадлежит заболеваниям желчевыделительной системы. Диагностика панкреатита у беременных трудна ввиду ограничений в применении ряда инструментальных (лучевых и эндоскопических) методов исследования. Клиническая картина не отличается от таковой у небеременных женщин, заболевание проявляется болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами, симптомами экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности. Лечение включает купирование боли, дезинтоксикационную терапию, назначение блокаторов панкреатической секреции, полиферментных препаратов, коррекцию гипогликемии.

Ключевые слова: панкреатит, беременность.

ABSTRACT

Despite the fact that pancreatitis during pregnancy is rarely observed the disease is characterized by high indicators of maternity and perinatal death rate. The main role in the development of pancreatitis among many ethiopathogenetic reasons is played by biliary diseases. Diagnosing pancreatitis in pregnant women is diffuclt due to the limited application of some instrumental types of examination (radiation and endoscopy). The clinical features is not different from that in non-pregnant women; the disease is manifested by abdominal and dispepsic pains, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency syndromes. Treatment includes analgetic and detoxication therapy, administration of pancreatic secretion blockers, polyenzyme agents and correction of hypoglycemia.

Key words: pancreatitis, pregnancy.

И.В.Маев[1], С.Г.Бурков[2], Ю.А.Кучерявый[1], Е.И.Овлашенко[1]

[1]Московский государственный медико-стоматологический университет;
[2]Поликлиника № 3 Управления делами Президента РФ, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Маев Игорь Вениаминович,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава

Адрес: *127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1*

Общеизвестно, что экстрагенитальная патология влияет на течение беременности и родов, перинатальную заболеваемость и смертность. В свою очередь беременность нередко отягощает течение основного страдания или способствует развитию заболеваний, непосредственно с нею связанных. Именно поэтому изучение различных аспектов проблемы, в том числе вопросов «акушерской гастроэнтерологии», представляется актуальным.

Первое сообщение об остром панкреатите (ОП) у беременной относится к 1818 г., когда Shmitt и Wein описали 30-летнюю пациентку, умершую от данного заболевания на четвертом месяце 8-й беременности. На возможную связь панкреатита с беременностью впервые указал Modiere в 1836 г.

Эпидемиология

ОП во время беременности встречается редко; в зависимости от региона, этнических особенностей, диагностических возможностей частота заболевания варьирует от одного случая на 1 000–5 000 беременностей (0,02–0,1%) до одного на 10 000–12 000 (0,008%) родов [1–6]. Заболевание чаще развивается в III триместре, у первородящих [7], описаны случаи ОП и в послеродовом периоде [8]. Сложность проблемы подчеркивает и тот факт, что у беременных женщин летальность от ОП достигает 20–39% – это значительно выше таковой (3,1–6,6%) у небеременных женщин детородного возраста [1, 9–11]. При этом уровень материнской смертности возрастает с увеличением срока беременности. По данным ретроспективного анализа случаев смерти беременных женщин, проведенного M.Qin и соавт. за период 1989–1998 гг., среди «острой» патологии органов брюшной полости ОП как причина смерти был установлен в 54,6% случаев [12]. При этом у 73% женщин диагностика ОП была несвоевременной, а оценка тяжести состояния – неточной. Общая перинатальная смертность при панкреатите составляет 33,9‰, но так же, как и материнская летальность, этот показа-

тель варьирует в зависимости от срока и гестационного возраста плода к началу заболевания: 25,0% – в первом триместре, 45,5% – во втором и 38,2% – в третьем [1].

Этиология и патогенез

Ранее выделяли так называемый панкреатит беременных, поскольку считалось, что беременность сама по себе может являться причиной заболевания, однако уже в 1970-х годах прошлого века было доказано, что этиология большинства случаев заболевания при беременность не отличается от таковой у небеременных [13, 14], исключая панкреатит, развивающийся при HELLP-синдроме. По многочисленным литературным данным можно выделить три взаимосвязанных этиопатогенетических варианта ОП у беременных:

- механический (патология желчного пузыря и желчевыводящих путей, дуоденостаз, билиопанкреатический рефлюкс);
- нейрогуморальный (дислипопротеинемия);
- токсико-аллергический (воздействие алкоголя, лекарственных препаратов).

В то же время большое число случаев панкреатита у беременных классифицируются как идиопатические [15]. По-видимому, этот факт в значительной степени определяют существующие ограничения в возможности использовать различные методы инструментальной диагностики у данной категории больных.

Анализ проведенных исследований доказывает: основным этиологическим фактором ОП во время беременности являются заболевания билиарного тракта [10, 11, 16]. В ретроспективном исследовании A.Kriuchyna, охватывающем период с 1993 по 1998 г., во всех 11 случаях ОП, развившегося у беременных, имела место билиарная этиология [17]. По-видимому, анатомическая и функциональная общность панкреатобилиарной системы обусловливает частое (до 67–100% случаев) развитие ОП во время беременности при желчнокаменной болезни [14, 18–21], особенно холедохолитиазе [22, 23]. Нельзя исключить, что и функциональная патология билиарного тракта привносит свою лепту.

Физиологические изменения, происходящие в организме будущей матери, являются предпосылками для развития/обострения заболеваний внепеченочных желчных путей, обусловливающих высокий риск панкреатита. К примеру, увеличение внутрибрюшного давления и смещение/сдавление органов брюшной полости увеличивающейся беременной маткой формируют так называемый механический фактор развития панкреатита (гипокинезия желчного пузыря, формирование конкрементов, стаз желчи в двенадцатиперстной кишке, билиопанкреатический и дуоденопанкреатический рефлюксы). Эти факторы способны привести к протоковой гипертензии с последующей интрапанкреатической активацией зимогенов. В литературе описаны случаи и хронического рецидивирующего панкреатита, в том числе и с тяжелым течением, обусловленные патологией желчевыделительной системы [24].

Развитие/рецидивирование панкреатита во время беременности может быть обусловлено системными нарушениями метаболизма: дислипопротеинемией, гипертриглицеридемией; сахарным диабетом, в том числе гестационным; заболеваниями щитовидной и паращитовидных желез (первичный гиперпаратиреоидизм на фоне аденомы паращитовидной железы, тиреоидит Хашимото).

Как известно, все дислипопротеинемии делятся на первичные (семейные, наследственные) и вторичные, являющиеся следствием других заболеваний. Наиболее часто панкреатит у беременных развивается вследствие семейной дислипидемии I, III, IV и V типов по Фредриксону [11, 25–28]. Причиной возникновения приобретенной (вторичной) гипертриглицеридемии считают злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, заболевания печени, гипотиреоз, синдром Кушинга, непосредственно саму беременность [25, 29], а также воздействие лекарственных препаратов, в частности, комбинированных оральных контрацептивов. Сахарный диабет является фактором риска развития панкреатита, в литературе можно встретить описание случаев панкреатита беременных, развившихся на фоне нелеченного сахарного диабета в сочетании с гипертриглицеридемией [30].

L.Sarner и A.Fakoya впервые описали два случая тяжелого ОП, развившегося в III триместре беременности у двоих ВИЧ-инфицированных женщин на фоне комбинированной антиретровирусной терапии диданозин/ставудин и закончившегося в одном случае смертью матери и младенца [69]. Авторы пришли к убеждению, что беременности усугубляет и без того токсическое действие антиретровирусной терапии, приводит к развитию приобретенных митохондриальных нарушений. Имеются и другие сообщения о возникновении ОП у беременных, вызванных различными вирусными заболеваниями [31].

К другим редким причинам ОП относят преэклампсию/эклампсию и HELLP-синдромом [6, 18, 32, 33]. Панкреатит осложняет течение преэклампсии достаточно редко, хотя, по данным E.Wilkilson,

частота ОП, ассоциированного с преэклампсией, составляет 9,2%. I.Marcovici и D.Marzano описан случай ОП, развившегося в раннем послеродовом периоде и осложнившегося острой почечной недостаточностью вследствие преэклампсии и проводившейся терапии диуретиками (фурасемидом), что позволило авторам высказать предположение о синергизме влияния преэкламсии и назначения диуретиков на развитие панкреатита [32]. Следует отметить, что диуретики (в первую очередь тиазидные) могут приводить к лекарственному панкреатиту у беременных [34, 35].

По-видимому, ведущим звеном в развитии ОП при преэклампсии/эклампсии являются генерализованная вазоконстрикция, чаще на фоне высоких цифр артериального давления [32], с последующим нарушением микроциркуляции как на уровне плацентарной системы, так и жизненно важных органов, что может приводить к ишемии поджелудочной железы (ПЖ) вплоть до панкреонекроза [19, 20].

Среди спектра этиологических причин панкреатита беременных следует отметить лекарственные препараты, используемые в акушерско-гинекологической практике для прерывания беременности. Так, P.Hallberg и соавт. [36] описали случай тяжелого деструктивного ОП у 34-летней женщины после прерывания беременности с использованием мифепристона и гемепростома, а также кодеина в качестве обезболивающего средства. При этом наличие в анамнезе желчнокаменной болезни, злоупотребление алкоголем и гипертриглицеридемия были исключены.

Имеются отдельные сообщения о развитии панкреатита у беременных при ассоциации с кистой холедоха [37], билиарным аскаридозом (*Ascaris lumbroicoides*) [38], в результате перекрута селезенки с развитием обструкции хвоста ПЖ [39].

Клиническое течение

Приступ панкреатита может развиться при любом сроке беременности и в раннем послеродовом периоде, чаще во II или III триместре [1], причем отмечается склонность заболевания к рецидивированию [40]. Клинические проявления ОП у беременных многообразны, однако их тяжесть не соответствует выраженности морфологических изменений ПЖ, не коррелирует с уровнем летальности (как материнской, так и перинатальной). В 60,5% случаев имеют место боли в эпигастрии, носящие типичный «панкреатический» характер (опоясывающие, усиливаются после еды и т.д.); впрочем, по мнению ряда исследователей, значительно чаще у беременных наблюдаются безболевые формы [8, 41–43]. Характерны мучительная тошнота, рвота, икота, изжога, метеоризм, у части больных – лихорадка, желтуха (в результате сдавления холедоха увеличенной головкой ПЖ) [1, 2, 10, 22, 40, 44, 45]. Чаще, чем у небеременных, особенно при безболевых формах ОП, развиваются шок, артериальная гипотония, респираторный дистресс-синдром, нарушения со стороны ЦНС (кома), ДВС-синдром [1, 11, 41]. При подобном течении заболевания прогноз в отношении жизни крайне неблагоприятный – смертность достигает 83% [46]. Кроме того, у 12–25% женщин после перенесенного приступа ОП развивается сахарный диабет [1].

При объективном исследовании, помимо болезненности в верхних отделах живота при пальпации, метеоризма, могут быть выявлены подкожные кровоизлияния, участки цианоза на коже боковых поверхностей живота (симптом Грея-Тернера) или вокруг пупка (симптом Каллена). F.Steinberg и соавт. описали необычный симптом «пальмарных ксантом» на фоне первичной недостаточности липопротеинлипазы с развитием гипертриглицеридемии, приводящей к избыточному поглощению макрофагами липопротеинов высокой плотности. Описан и случай хилезного асцита, развившегося на фоне ОП вследствие диапедеза хиломикронов в асцитическую жидкость [47].

В литературе имеются многочисленные сообщения об осложнениях, развившихся у беременных во время тяжелого, нередко заканчивавшегося летальным исходом приступа ОП, таких как панкреатическая псевдокиста, острые гастродуоденальные язвы с кровотечением, разрыв общего желчного протока, тромбофлебит, инфаркт легкого, печени, селезенки, ПЖ (с ретроперитонеальной гематомой), бронхопневмония [1, 2, 21, 48]. Существует ряд любопытных наблюдений, свидетельствующих, что ОП у беременных, страдающих стеатозом печени, протекает тяжелее, может осложниться развитием фульминантной печеночной недостаточности [45, 49].

Анализ единичных случаев рака ПЖ у беременных женщин показывает, что в большинстве случаев диагноз был установлен после родов, а во время беременности женщины наблюдались по поводу панкреатита. Именно наличие беременности «помешало» заподозрить (установить) диагноз рака, поэтому, диагностировав поражение ПЖ, врачу всегда следует помнить и о возможности развития неоплазии [1].

Диагностика

Диагностика острого и обострения хронического панкреатита у беременных сложна не только из-за часто встречающихся атипичных их проявле-

ний (безболевые формы), но и невозможности использования большинства лучевых и эндоскопических методов. Кроме того, при физиологической беременности нередко отмечается изменение клинического и биохимического показателей крови, что также дезориентирует врачей.

Лабораторная диагностика ОП у беременных не характеризуется наличием специфичных тестов и проводится в рамках рутинной практики. Общепринятым остается изучение внутри- и внешнесекреторной способности ПЖ. Однако не все методы приемлемы в этот период. Так, секретин-панкреозиминовый тест слишком сложен и практически не применяется у беременных. Неинвазивный бентирамидный тест менее чувствителен и, более того, запрещен к применению. В последнее десятилетие появилась возможность для изучения внешнесекреторной функции ПЖ у беременных путем определения уровня высокоспецифичного фермента панкреатической эластазы 1 в кале. Тем не менее до настоящего времени работ по изучению активности эластазы 1 у беременных не проводилось. Для определения переваривающей способности панкреатического секрета, диагностики стеато- и креатореи может быть использовано копрологическое исследование. Следует помнить, что при нормально протекающей беременности отклонений в копрограмме не наблюдается [1].

У беременных могут быть использованы только лишь непрямые методы, отражающие внешнесекреторную функцию ПЖ – определение панкреатических ферментов в крови, моче, кале. Во время беременности активность сывороточной амилазы и липазы практически не изменяется, хотя к родам достигает верхних границ нормы. D.Korsenti и соавт. [50], проведя обследование 103 беременных и 103 небеременных женщин, отметили, что активность сывороточной амилазы на протяжении всей беременности совпадает с таковой у небеременных женщин, а уровень активности сывороточной липазы варьирует в зависимости от срока (наименьшая активность липазы была зарегистрирована в I и III триместрах).

Повышенную активность сывороточной амилазы и липазы находят практически у всех пациентов с ОП, но корреляции между показателями активности этих ферментов и уровнями материнской или перинатальной летальности не найдено. Следует отметить, что повышение уровней амилазы не является специфичным для ОП, так как может сопутствовать различным заболеваниям. Активность сывороточной липазы повышается приблизительно у 50% женщин с ОП, достигая максимума через 72–96 ч от начала заболевания, и остается повышенной в течение 7–10 дней [51]. J.Moldenhauer и соавт. в своих исследованиях зафиксировали повышение уровней сывороточной липазы у 11 из 12 пациенток, при этом только у одной имели место высокие уровни сывороточной амилазы [45]. C.Ko приводит случай ОП у 34-летней беременной со значительным параллельным повышением активности амилазы и липазы сыворотки крови [52]. J.Sleth и соавт. зафиксировали повышение активности амилазы до 574 Ед/л, липазы – 1310 Ед/л и холестерина – до 1000 мг/дл [53]. Определение иммунореактивного трипсина и его ингибитора как высокоспецифических признаков функционального состояния ПЖ в гестационном периоде является неинформативным. Базальный уровень иммунореактивного трипсина при нормальном течении беременности достоверно повышается во II и III триместрах по сравнению с таковым у небеременных женщин. Активность ингибитора трипсина также возрастает (но в меньшей степени) со II триместра, однако отношение содержания ингибитора трипсина к уровню трипсина снижается с 7,41 до 2,96–3,49 [1].

При развитии панкреонекроза уровни панкреатических ферментов в крови и моче перестают быть диагностически значимыми, наблюдаются тяжелая гипоальбуминемия, протеинурия и гипокальциемия [20]. В целом в первые 72 ч от начала заболевания уровень сывороточного Ca^{2+} снижается, но необходимо учитывать, что низкий уровень кальция в сыворотке крови может наблюдаться и при нормально протекающей беременности [1].

Визуальные методы диагностики, такие как компьютерная томография (КТ), ангиография, радиоизотопные методы, противопоказаны беременным. С внедрением в клиническую практику эхографии значительно повысилось качество диагностики и дифференциальной диагностики панкреатита, заболеваний желчевыделительной системы, оценки структурного состояния ПЖ и билиарного тракта у беременных, сделав ультразвуковое исследование методом выбора, поскольку он является единственным безопасным, относительно простым в применении, доступным инструментальным диагностическим методом. С внедрением в широкую практику УЗИ точность диагностики ОП возросла до 86% [1].

Применение с целью диагностики эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ) у беременных ограничено ввиду сложности выполнения метода и связанной с ним лучевой нагрузки, однако в литературе имеется ряд со-

общений, когда исследование беременным все же выполнялось [23, 48, 54].

КТ дает возможность установить диагноз панкреатита прежде всего на стадии осложнений, тем не менее, исследование должно проводиться в исключительных случаях, когда жизненно необходима верификация диагноза. Подобная ситуация подтверждена наблюдением M.Parmar, когда у 30-летней первобеременной женщины ОП изначально не был диагностирован и лишь спустя 7 дней после поступления при выполнении КТ был распознан панкреонекроз [20].

Магниторезонансная томография органов брюшной полости не является абсолютным эквивалентом КТ, но должна рассматриваться в качестве исследования выбора при возникновении приступа панкреатита у беременных. К настоящему моменту известны случаи успешного применения магниторезонансной томографии в диагностике панкреатита у беременных, в том числе и с целью окончательной верификации этого диагноза [55]. Магниторезонансная панкреатохолангиография может служить альтернативной ЭРПХГ неинвазивной методикой, используемой для верификации патологии билиарного тракта в качестве причины панкреатита.

Лечение

Лечение панкреатита беременных проводится в условиях хирургического стационара, строго индивидуально, в зависимости от тяжести состояния пациентки, выраженности болевого синдрома, уровня нарушения функционального состояния ПЖ, развития возможных осложнений, переносимости лекарственных препаратов. Следует учитывать действие медикаментов на тонус миометрия и возможность их тератогенного влияния [1]. Лечение направлено, прежде всего, на предотвращение развития шока, респираторного дистресс-синдрома, почечной недостаточности.

Основные принципы консервативной терапии [25, 52, 56, 57] сводятся к обеспечению функционального покоя ПЖ путем подавления панкреатической секреции и включают введение назогастрального зонда с последующей аспирацией желудочного содержимого, запрет перорального питания; нутритивную поддержку; локальную гипотермию; парентеральное введение блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов. Второй, не менее значимой, задачей является адекватное купирование болевого абдоминального синдрома (для снятия спазма сфинктера Одди применяются спазмолитики, ненаркотические анальгетики, глюкозо-новокаиновая смесь). H.Hino и соавт., например, предлагают для купирования болей применение эпидуральной анестезии 1% мепивакаином и бупренорфином [58]. При тяжелом течении ОП необходимы восполнение дефицита объема циркулирующей крови, коррекция водно-электролитных нарушений под контролем диуреза, проведение дезинтоксикационной и дезагрегационной терапии. Пациенткам с панкреонекрозом проводится антибактериальная терапия с целью предотвращения инфицирования очагов некроза [1].

Показания к хирургическому лечению у беременных не отличаются от таковых при ОП у небеременных (отсутствие положительной динамики от проводимой консервативной терапии, гнойный перитонит, инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс или их сочетание, септическая флегмона забрюшинной клетчатки, инфицированная псевдокиста, а также интерстициальный панкреатит, осложненный развитием ферментативного перитонита). Объем оперативного вмешательства определяется тяжестью развившегося осложнения (дренирующие операции, панкреатодуоденальная резекция).

В литературе имеются сообщения о применении ЭРПХГ с лечебной целью у беременных при билиарно-зависимом панкреатите [22, 59, 60] и желтухе [61]. Из особенностей проведения ЭРХПГ у беременных следует отметить применение общей анестезии с введением наименее токсичных наркозных средств короткого действия [59]. В своей работе D.Simmons и соавт. отмечают, что из шести беременных пациенток с желтухой после проведения ЭРПХГ ни в одном случае не было отмечено серьезных осложнений [61].

Беременным женщинам при развитии билиарно-зависимого панкреатита на фоне желчнокаменной болезни после купирования воспалительных явлений может быть выполнена операция холецистэктомии в независимости от срока беременности [40, 62].

При рецидивировании хронического панкреатита, сопровождающегося панкреатической недостаточностью, применяются полиферментные препараты с заместительной целью и коррекция гликемии.

Профилактика

Первичной профилактикой панкреатита беременных являются своевременная диагностика и лечение патологии билиарного тракта, выявление наследственной и приобретенной гиперлипидемии. При наличии в анамнезе гиперлипидемии с

целью профилактики развития панкреатита показано соблюдение строжайшей диеты с ограничением животных жиров [25, 57]. У беременных с высоким риском билиарно зависимого панкреатита G.May и E.Shaffer предлагают использовать превентивную папиллосфинктеротомию [63].

Акушерская тактика

Убедительных доказательств того, что прерывание беременности в I триместре или стимуляция преждевременных родов во второй ее половине улучшают прогноз для матери, отсутствуют. При развитии ОП важно как можно раньше начать адекватную терапию; в отсутствие эффекта вопрос о прерывании беременности и последующем хирургическом лечении решается строго индивидуально. Классическая операция кесарева сечения нежелательна, так как ее приходится выполнять в условиях потенциально возможной инфицированности брюшной полости, поэтому методом выбора может быть экстраперитонеальное кесарево сечение [1, 46]. При стойкой ремиссии хронического панкреатита и при отсутствии осложнений, например сахарного диабета, беременность может быть сохранена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурков С.Г. Состояние поджелудочной железы у женщин в период беременности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1999; 5: 10–3.
2. Artuso A., Rocchi B., Crescini C., et al. Acute pancreatitis in pregnancy. Minerva Ginecol 1993; 45(5): 267–70.
3. Chang C.C., Hsieh Y.Y., Tsai H.D., et al. Acute pancreatitis in pregnancy. Zhonghua. Yi Xue Za Zhi. (Taipei) 1998; 61(2): 85–92.
4. Hallberg P., Hallberg E., Amini H. Acute pancreatitis following medical abortion: Case report. B.M.C. Womens Health 2004; 4(1): 1.
5. Nikolov A., Dimitrov A., Liubomirova M., et al. Acute renal insufficiency during pregnancy with acute pancreatitis. Akush Ginekol (Sofiia) 2002; 41(2): 49–52.
6. Terzhumanov R., Uchikov A., Uchikova E., et al. Acute pancreatitis and pregnancy-analysis of a 10 year period of time. Akush Ginekol (Sofiia) 2004; 43(7): 9–12.
7. Perrone G., Critelli C. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. A clinical case report. Minerva Ginecol 1996; 48(12): 573–6.
8. Pai P.R., Shah H.K., Samsi A.B. Post-partum pancreatitis. J Postgrad Med 1993; 39(2): 93–4.
9. Daluiso S., Daluiso B.D. Acute pancreatitis in pregnancy treated with somatostatin. A case report. Minerva Chir 1994; 49: 733–6.
10. Sanduende Otero Y., Figueira Moure A., Rama-Maceiras P. et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis and pregnancy. Rev Esp Anestesiol Reanim 2003; 50(9): 477–80.
11. Scollo P., Licitra G. Acute pancreatitis and pregnancy. Minerva Ginecol 1993; 45(12): 643–6.
12. Qin M., Zhu L., Zhou B. Analysis on maternal deaths from pregnancy complicated with acute abdominal diseases in Shanghai during 1989–1998. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35(12): 712–4.
13. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: ОАО Медицина, 2005; 504.
14. Wilkinson E.J. Acute pancreatitis in pregnancy: a review of 98 cases and a report of 8 new cases. Obstet Gynecol Surg 1973; 28: 281–303.
15. Marcovici I., Marzano D. Pregnancy-induced hypertension complicated by postpartum renal failure and pancreatitis: a case report. Am J Perinatol 2002; 19(4): 177–9.
16. Ramin K.D., Ramsey P.S. Disease of the gallbladder and pancreas in pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 2001; 28(3): 571–80.
17. Kriuchyna E.A. Acute pancreatitis in pregnant women and women in childbirth. Klin Khir 2000; (4): 15–6.
18. Badja N., Troche G., Zazzo J.F. et al. Acute pancreatitis and preeclampsia-eclampsia: a case report. Am J Obstet Gynecol 1997; 176(3): 707–9.
19. Bahloul M., Ayedi M., Dammak H., et al. Pregnancy-induced hypertension complicated by acute pancreatitis // Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23(2): 157–9.
20. Parmar M.S. Pancreatic necrosis associated with preeclampsia-eclampsia. JOP J Pancreas. 2004: 5(2): 101–4.
21. Robertson K.W., Stewart I.S., Imrie C.W. Severe Acute Pancreatitis and Pregnancy. Pancreatology 2006; 6(4): 309–15.
22. Guitron-Cantu A., Adalid-Martinez R., Gutierrez-Bermudez J.A., et al. Endoscopic management of choledocholithiasis during pregnancy. Rev Gastroenterol Mex 2003; 68(1): 11–5.

23. Kahaleh M., Hartwell G.D., Arseneau K.O., et al. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. Gastrointest Endosc 2004; 60(2): 287–92.
24. Paternoster D.M., Floreani A., Sacco N.S., Ancona E. Chronic recurrent pancreatitis in pregnancy. Minerva Ginecol 1995; 47(12): 561–4.
25. Bae J.H., Baek S.H., Choi H.S., et al. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: report of 2 cases. Kor J Gastroenterol 2005; 46(6): 475–80.
26. Herrera E., Lasuncion M.A., Gomez-Coronado D., et al. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fateof circulating triglycerides in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1575–83.
27. Sanderson S.L., Iverius P.H., Wilson D.E. Successful hyperlipemic pregnancy. JAMA 1991; 265: 1858–60.
28. Watts G.F., Morton K., Jackson P., et al. Management of patients with severe hypertriglyceridaemia during pregnancy: report of two cases with familial lipoprotein lipase deficiency. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 163–6.
29. Saadi H.F., Kurlander D.J., Erkins J.M., et al. Severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis during pregnancy: treatment with gemfibrozil. Endocr Pract 1999; 5(1): 33–6.
30. Lin S.Y., Wang Y.Y., Shiao S.W., et al. Gestational pancreatitis complicating uncontrolled diabetes mellitus. Postgrad Med J 1999; 75: 241–3.
31. Sarner L., Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. Sex Transm Infect 2002; 78(1): 58–9.
32. Marcovici I., Marzano D. Pregnancy-induced hypertension complicated by postpartum renal failure and pancreatitis: a case report. Am J Perinatol 2002; 19(4): 177–9.
33. Opatrny L., Michon N., Ray E. Preeclampsia as a cause of pancreatitis: a case report. J Obstet Gynaecol Can 2004; 26(6): 594–5.
34. Greenberg A. Diuretic complications. Am J Med Sci 2000; 319: 10–24.
35. Wilmink T., Frick T.W. Drug-induced pancreatitis. Drug Saf 1996; 14: 406–23.
36. Hallberg P., Hallberg E., Amini H. Acute pancreatitis following medical abortion: Case report. B.M.C. Womens Health 2004; 4(1): 1.
37. Son H.J., Paik S.W., Rhee P.L., et al. Acute pancreatitis complicating pregnancy in a patient with co-existing choledochal cyst. Kor J Intern Med 1997; 12(1): 105–8.
38. Asrat T., Rogers N. Acute pancreatitis caused by biliary ascaris in pregnancy. J Perinatol 1995; 15(4): 330–2.
39. Gilman R.S., Thomas R.L. Wandering spleen presenting as acute pancreatitis in pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 1016: 1100–2.
40. Sungler P., Heinerman P.M., Steiner H., et al. Laparoscopic cholecystectomy and interventional endoscopy for gallstone complications during pregnancy. Surg Endosc 2000; 14(3): 267–71.
41. Bar-David J., Mazor M., Leiberman J.R., et al. Gestational diabetes complicated by severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. Arch Gynecol Obstet 1996; 258(2): 101–4.
42. Karsenti D., Bacq Y., Brechot J.F., et al. Serum amylase and lipase activities in normal pregnancy: a prospective case-control study. Am J Gastroenterol 2001; 96(3): 697–9.
43. Sattler A.M., Bock K., Schmidt S., Maisch B., et al. Excessive hyperchylomicronemia – a rare cause of acute retrosternal and epigastric pain in pregnancy. Herz 2003; 28(3): 257–61.
44. Fujita N., Shirai Y., Tsukada K., et al. Gestational hyperlipidemic pancreatitis without non-gestational hyperlipidemia. Hepatogastroenterology 1999; 46(27): 2018–9.
45. Moldenhauer J.S., O'brien J.M., Barton J.R., et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. Am J Obstet Gynecol 2004; 190(2): 502–5.
46. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др. Акушерство. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина, 2000: 361–3.
47. Liu C.J., Yen C.L., Chang J.J., et al. Chylous ascites in acute pancreatitis during pregnancy: case report. Chang Gung Med J 2001; 24(5): 324–8.
48. McGrath B.A., Singh M., Singh T., et al. Spontaneous common bile duct rupture in pregnancy. Int J Obstet Anesth 2005; 14(2): 172–4.
49. Castanon-Gonzalez J.A., Vazquez-de Anda G.F., Gallegos-Perez H., et al. Acute fatty liver of pregnancy complicated by pancreatitis. Gac Med Mex 1997; 133(3): 253–8.
50. Keilson L.M., Vary C.P., Sprecher D.L., et al. Hyperlipidemia and pancreatitis during pregnancy in two sisters with a mutation in the lipoprotein lipase gene. Ann Intern Med 1996; 124: 425–8.
51. Ordorica S.A., Frieden F.J., Marks F., et al. Pancreatic enzyme activity in pregnancy. J Reprod Med 1991; 36(5): 359–62.

52. Ko C. Biliary sludge and acute pancreatitis during pregnancy. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3(1): 53–7.
53. Sleth J.C., Lafforgue E., Servais R., et al. A case of hypertriglycideremia-induced pancreatitis in pregnancy: value of heparin. Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23(8): 835–57.
54. Jamidar P.A., Beck G.J., Hoffman B.J., et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. Am J Gastroenterol 1995; 90(8): 1263–7.
55. Birchard K.R., Brown M.A., Hyslop W.B., et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. Am. J. Roentgenol 2005; 184(2): 452–8.
56. Daluiso S., Daluiso B.D. Acute pancreatitis in pregnancy treated with somatostatin. A case report. Minerva Chir 1994; 49: 733–6.
57. Loh J.A., Rickels M.R., Williams J., et al. Total parenteral nutrition in management of hyperlipidemic pancreatitis during pregnancy. Endocr Pract 2005; 11(5): 325–30.
58. Hino H., Nagano K., Yamanaka I., et al. Anesthetic management in a patient with severe acute pancreatitis during pregnancy. Masui 2000; 49(1): 45–8.
59. Gupta R., Tandan M., Lakhtakia S., et al. Safety of therapeutic ERCP in pregnancy – an Indian experience. Ind J Gastroenterol 2005; 24(4): 161–3.
60. Menees S., Elta G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. Gastrointest Endosc Clin N Am 2006; 16(1): 41–57.
61. Simmons D.C., Tarnasky P.R., Rivera-Alsina M.E., et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy without the use of radiation. Am J Obstet Gynecol 2004; 190(5): 1467–9.
62. Grigoriu M., Palade R., Vasile D., et al. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Chirurgia (Bucur) 2003; 98(5): 453–7.
63. May G.R., Shaffer E.H. Should elective endoscopic sphincterotomy replace cholecystectomy for the treatment of high-risk patients with gallstone pancreatitis? J Clin Gastroenterol 1991; 13: 125–8.

Гендерные различия качества жизни после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: преимущества первичного чрескожного коронарного вмешательства у мужчин и женщин не одинаковы

На сегодняшний день вопрос о том, имеет ли преимущество чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) перед тромболизисом в лечении инфаркта миокарда (ИМ) у женщин в той же степени, что и у мужчин, остается открытым. Ниже представлены результаты сравнения качества жизни у мужчин и женщин (всего 1 351 пациент) с ИМ и подъемом сегмента ST (ИМСПST), рандомизированных для первичного ЧКВ или тромболизиса. Исходы заболевания регистрировали через 1 и 12 мес начиная с момента рандомизации. Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form), шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), опросника Rose и теста с определением суммарного показателя качества жизни (global quality of life questions). Было показано, что женщины, в сравнении с мужчинами, имели худшие показатели качества жизни по всем шкалам через 1 и 12 мес после ИМСПST. Через 1 мес наиболее значительные гендерные различия были связаны с определением ментального компонента шкалы SF-36: у мужчин отмечены лучшие показатели качества жизни после ЧКВ, у женщин – после тромболизиса ($p = 0,03$). Через 12 мес сходные различия в преимуществах одного варианта лечения над другим были обнаружены при оценке общего и психического здоровья, ментального компонента общей шкалы опросника SF-36 ($p = 0,01$), уровня тревожности ($p = 0,04$), депрессии ($p = 0,02$) и суммарного показателя качества жизни ($p < 0,01$); мужчины имели лучшие характеристики после первичной ЧКВ, женщины – после тромболизиса. Таким образом, при сравнении с результатами тромболитической терапии у женщин не обнаружены преимущества первичной ЧКВ, в отличие от мужчин. И хотя ранее проведенные исследования не показали гендерных различий в исходах указанных способов лечения ИМСПST, полученные результаты указывают на наличие связанной с полом больного специфики изменения качества жизни.

Источник: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14(1): 37–43.*
Gender differences in health-related quality of life following ST-elevation myocardial infarction: women and men do not benefit from primary percutaneous coronary intervention to the same degree.
O.S.Mortensen, J.B.Bjorner, B.Newman, B.Oldenburg, M.Groenvold, J.K.Madsen, H.R.Andersen; DANAMI-2 Study Group.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕБИВОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются особенности применения β-блокаторов для лечения артериальной гипертонии (АГ) у женщин. Представлены основные характеристики данного класса антигипертензивных средств, их влияние на риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий и место, которое они занимают в современных рекомендациях по лечению АГ. Особое внимание уделено анализу эффективности и безопасности Небиволола – β-блокатора, обладающего рядом особых свойств, такими как высокая липофильность, суперселективность, способность увеличивать продукцию оксида азота эндотелием сосудов. Подчеркнута метаболическая нейтральность Небиволола, что позволяет применять его даже при наличии высокого риска развития сахарного диабета.

Ключевые слова: женщины, β-блокаторы, артериальная гипертония.

ABSTRACT

The article analyses benefits of β-blockers in the therapy of arterial hypertension (AH) in women. Major characteristics of this class of antihypertensive agents have been presented as well as their impact on the major cardiovascular diseases development risks and the place they occupy in current guidelines for the AH treatment. Special attention has been given to the analysis of nebivolol efficacy which is a β-blocker possessing such qualities as high lipophility, selectivity, ability to increase the nitric oxide production by the vascular endothelium. The metabolic neutrality of nebivolol has been stressed which allows to apply this agent even in the case of a high risk for the development of diabetes mellitus.

Key words: women, β-blockers, arterial hypertension.

М.Г.Глезер

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Глезер Мария Генриховна, *д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний ММА им. И.М.Сеченова, ГКБ № 59*

Адрес: *119992 Москва, ул. М.Трубецкая, 8, стр. 2*

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний имеет у женщин ряд отличительных черт, обусловленных анатомическими и патогенетическими особенностями, которые обсуждаются в различных публикациях, в том числе и в данном журнале.

Так, в частности, артериальная гипертония, возникающая у женщин в более позднем возрасте, часто носит характер изолированной систолической. Часто женщины имеют нарушения циркадного ритма артериального давления и поражение органов-мишеней, более выраженную жесткость сосудов и эндотелиальную дисфункцию. Часто артериальная гипертония у них протекает в рамках метаболического синдрома и сочетается с сахарным диабетом.

Исходя из патогенеза артериальной гипертонии, у женщин используют антигипертензивные препараты с совершенно различными механизмами действия и, в частности, увеличение симпатической активности, склонность к тахикардии, часто требует у них применения β-адреноблокаторов.

Хорошо известно, что β-адреноблокаторы представляют собой весьма разнородную по своим свойствам группу препаратов (*таблица*). Их различают по селективности – то есть по способности блокировать β-адренорецепторы 1-го и 2-го типов, по способности растворяться в жирах (липофильности), по преимущественному пути выведения из организма (почки или печень), по наличию дополнительных свойств, не связанных с блокадой β-адреноблокаторов, например по наличию вазодилатирующих, антиоксидантных или миорелаксирующих свойств.

Однако применение классических β-адреноблокаторов может иметь определенные ограничения.

В настоящее время не рекомендуют использовать для лечения артериальной гипертонии такой препарат, как гидрофильный атенолол, который,

Таблица

Основные фармакологические и фармакокинетические характеристика β-адреноблокаторов

Лекарственное средство МНН/Торговое название	Липофильность	ВСА	F, %	T1/2, ч	Пути выведения
	Неселективные				
Пропранолол/Обзидан	Высокая	–	30	3,5–6	Печень
Тимолол	Высокая	–	70	4–5	Печень/Почки
Соталол/Соталекс	–	–	90–100	7–18	Печень/Почки
Пиндолол/Вискен	Низкая	+++	85	3–4	Печень/почки
	Селективные				
Ацебутолол/Сектраль	–	++	40–60	3–4	Печень/почки
Атенолол/Тенормин	–	–	50	6–9	Почки
Метопролол/Беталок	Высокая	–	50	3–4	Печень
Бисопролол/Конкор	Умеренная	–	85–90	10–12	Печень/Почки
Бетаксолол/Локрен	Умеренная	–	80–90	9–22	Печень/почки
	С особыми свойствами				
Карведилол/Дилатренд,	Умеренная	–	25	7	Печень
Небиволол/Небилет	Очень высокая	–	96	10–11	Печень/почки

к сожалению, не продемонстрировал защитных эффектов у пациентов с артериальной гипертонией в отношении предупреждение смертности и заболеваемости (*рис. 1*).

Известно, что β-адреноблокаторы могут провоцировать возникновение новых случаев сахарного диабета. Увеличение риска иногда достигает 30%, что, конечно, должно учитываться, особенно у лиц с высоким риском развития сахарного диабета. Полагают, что повышенный риск развития сахарного диабета существует у женщин с метаболическим синдромом, абдоминальным вариантом ожирения, имевших нарушения углеводного обмена во время беременности или у родивших ребенка с большой массой тела, а также у тех, у кого родственники первой линии, особенно матери, страдали сахарным диабетом 2 типа. Следует учитывать, что β-адреноблокаторы препятствуют всем программам, направленным на снижение веса и даже могут способствовать увеличению веса у больных с сахарным диабетом, что было продемонстрировано в крупном исследовании UKPDS. Увеличение веса является само по себе фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и затрудняет адекват-

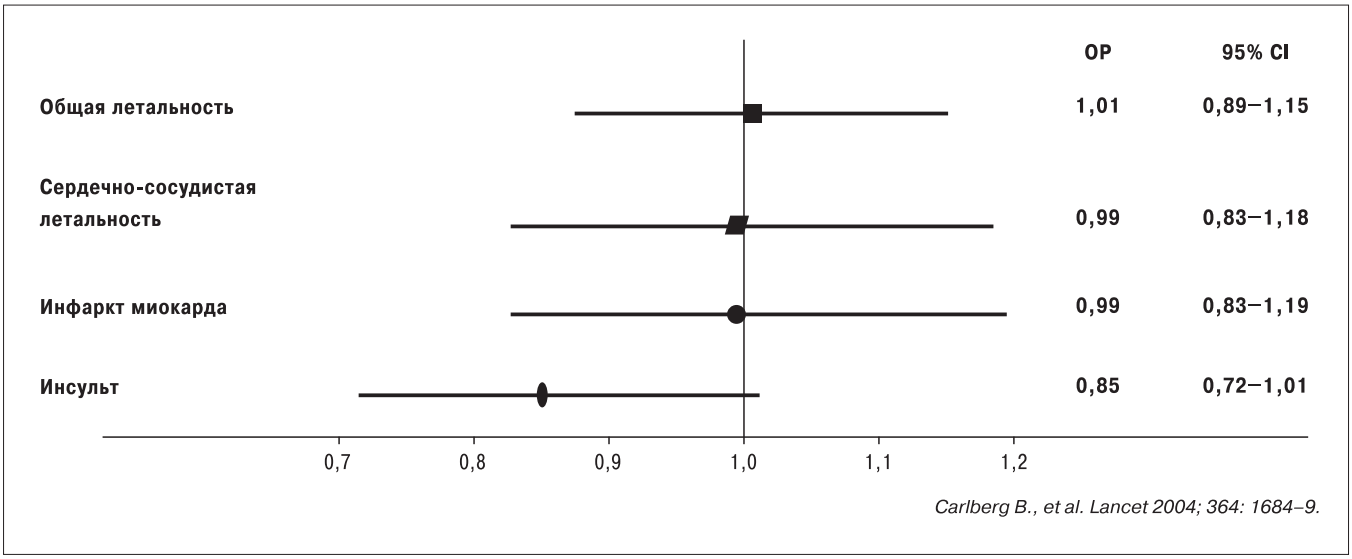


Рисунок 1. Относительный риск больших сердечно-сосудистых событий при лечении АГ атенололом по сравнению с плацебо

ный контроль нарушений углеводного обмена. Известно, что β-адреноблокаторы могут оказывать неблагоприятный эффект и на липидный обмен.

Именно в связи с этим в Британских рекомендациях по лечению артериальной гипертонии 2006 года β-адреноблокаторы не указаны в качестве препаратов первого выбора, а в Европейских рекомендациях 2007 года классическая комбинация β-адреноблокаторов с диуретиками указывается как нерациональная (*рис. 2*).

Однако совершенно очевидно, что многих пациентов с артериальной гипертонией лечить без применения β-адреноблокаторов не целесообразно, да и попросту невозможно. Это касается не только случаев повышенной симпатикотонии, как мы уже указывали, или ситуаций, когда эта группа является абсолютно показанной – у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или имеющих стенокардию, но, например, и у пациентов с сахарным диабетом применение β-адреноблокаторов обеспечивает снижение смертности и заболеваемости (*рис. 3 и 4*).

В связи с этим, по-видимому, наступило время обратить пристальное внимание на возможности, которые открываются при использовании препаратов, обладающих особыми свойствами.

Небиволол имеет ряд отличительных черт, которые существенно выделяют его из группы классических β-адреноблокаторов.

Первое. Это препарат высоко липофильный, таким образом, может обеспечивать защитные эффекты, в отличие от гидрофильного атенолола.

При этом он оказывает выраженный, сравнимый с действием основных антигипертензивных препаратов гипотензивный эффект и обеспечивает снижение АД при однократном приеме. Соотно-

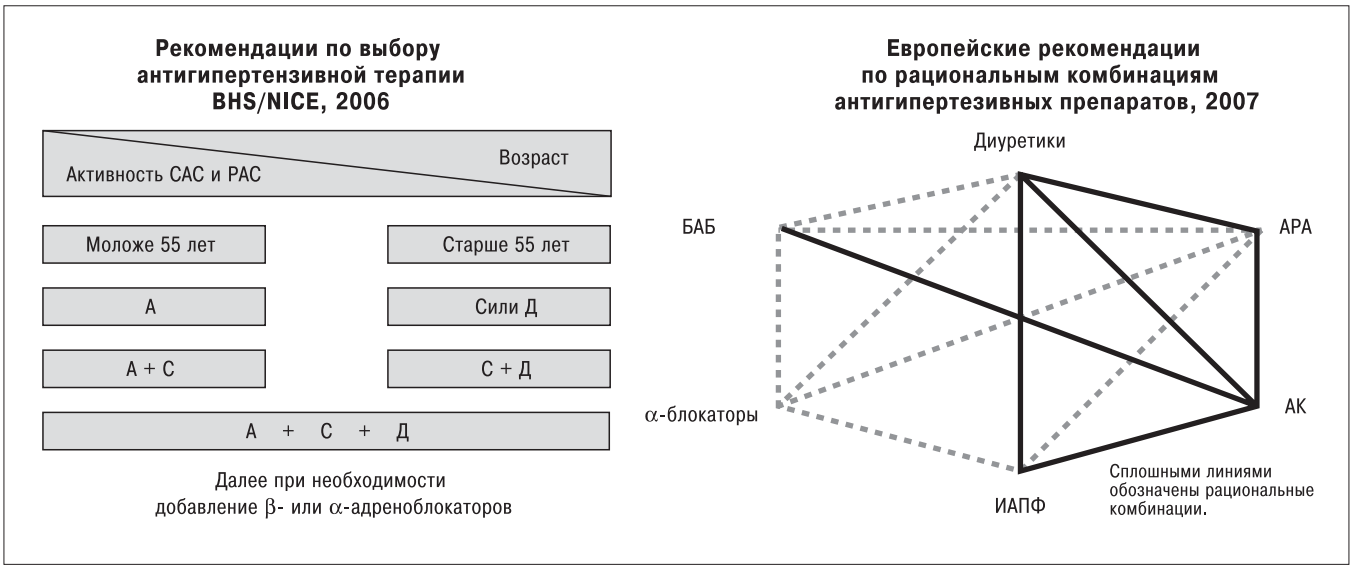


Рисунок 2. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии

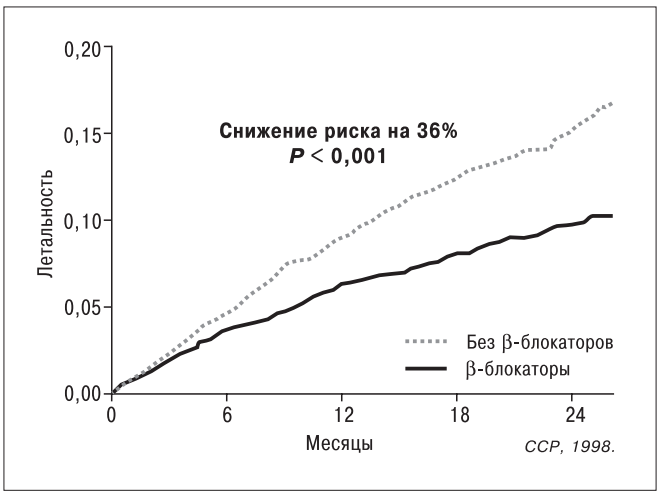


Рисунок 3. Влияние β-блокаторов на летальность у пациентов с сахарным диабетом

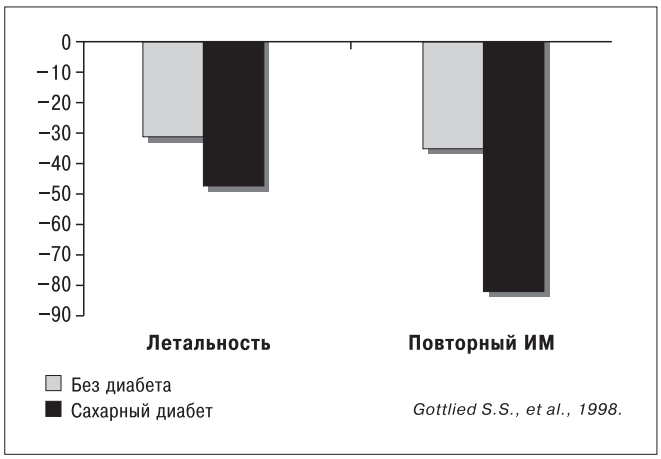


Рисунок 4. Влияние β-блокаторов на смертность и повторные инфаркты в зависимости от наличия сахарного диабета

шение остаточного эффекта к пиковому для небиволола существенно выше, чем для препаратов других групп (*рис. 5*). Согласно требованиям FDA для гипотензивных препаратов эта величина не должна быть менее 50%. При сравнении трех β-адреноблокаторов было показано, что этот коэффициент по систолическому АД для бисопролола составляет около 90%, для метопролола – 63, для пропранолола – 40%.

Второе. Это препарат суперселективный. Соотношение способности ингибирования β-адренорецепторов первого и второго типа (β_1/β_2) составляет для небиволола 239, что значительно превышает селективность таких препаратов, как метопролол и бисопролол, для которых данный индекс составляет 26 и 25, соответственно (*рис. 6*).

Эта суперселективность обеспечивает ряд положительных эффектов, в частности, меньшую частоту побочных эффектов, обусловленных спазмом сосудов и бронхов.

Как видно из *рисунка 7,* при приеме небиволола не происходит изменений бронхиальной проходимости.

В какой-то мере с этим свойством связано и отсутствие у небиволола таких неблагоприятных эффектов, характерных для классических β-адреноблокаторов, как увеличение периферического сопротивления и снижение сердечного выброса. Как видно из *рисунка 8*, при лечении больных с артериальной гипертонией небивололом в отличие от атенолола сдвиг гемодинамических параметров происходит в более благоприятном направлении.

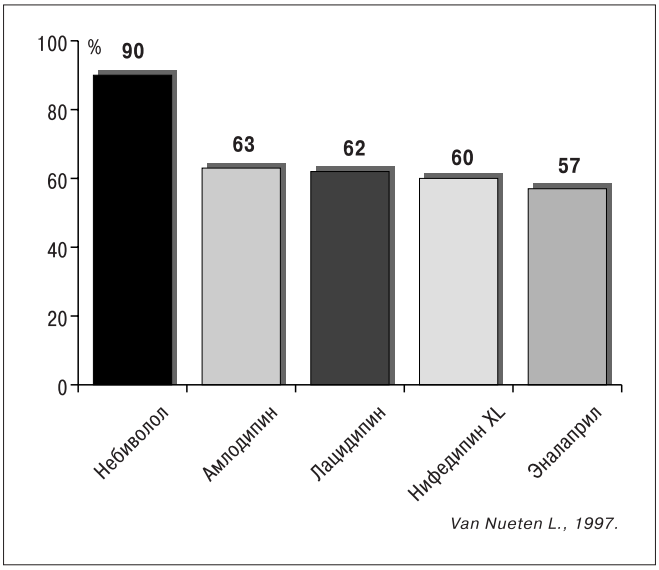


Рисунок 5. Индекс T/P – соотношение остаточной эффективности к максимальной (пиковой) для различных гипотензивных препаратов

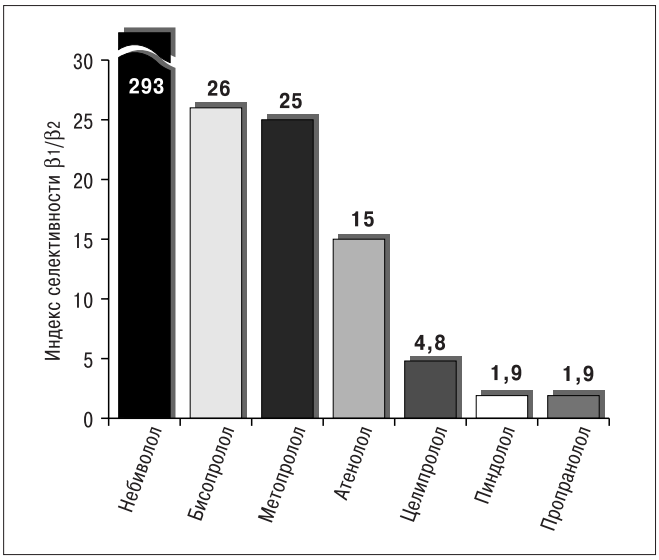


Рисунок 6. Селективность β-блокаторов

Конечно, эти благоприятные сдвиги в гемодинамике могут быть обусловлены третьим и, наверное, наиболее важным отличием небиволола от классических β-адреноблокаторов – это его способностью увеличивать продукцию оксида азота эндотелием сосудов. Оксид азота является физиологическим регулятором, контролирующим активность растворимой формы гуанилатциклазы. Увеличение активности этого фермента приводит к снижению внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция и обеспечивает расслабление гладкомышечных клеток сосудов. Хорошо известно, что нарушение функции эндотелия индуцирует процессы атеро- и тромбогенеза. Как видно из *рисунка 9*, выживаемость пациентов с артериальной гипертонией снижается по мере нарастания выраженности нарушений эндотелиальной функции.

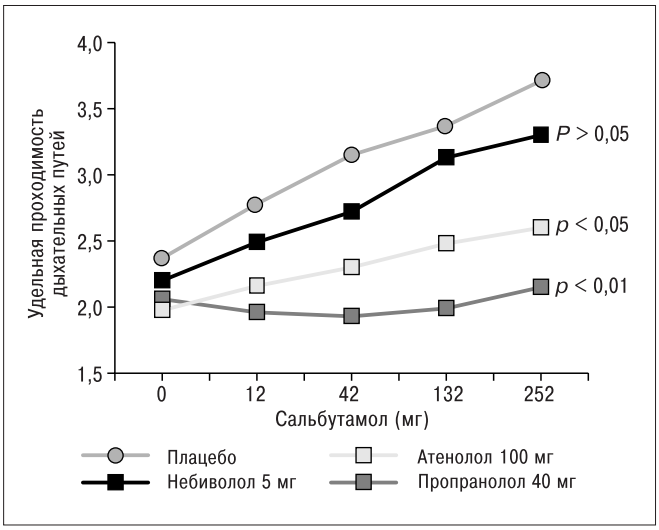


Рисунок 7. β-блокаторы и проходимость дыхательных путей

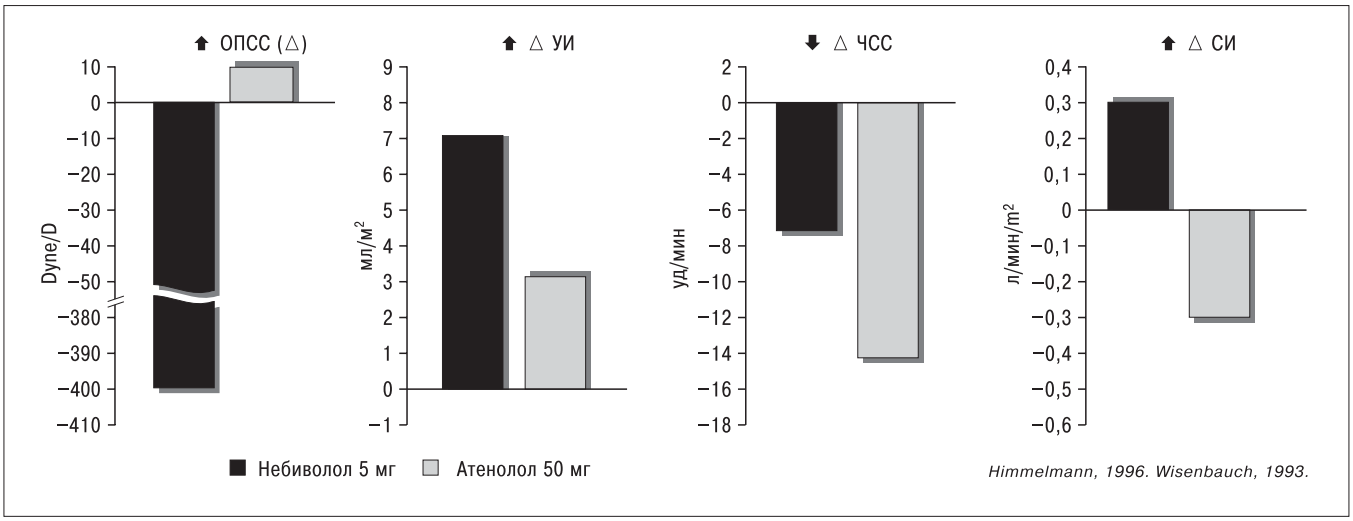


Рисунок 8. Центральная гемодинамика: эффекты небиволола и атенолола

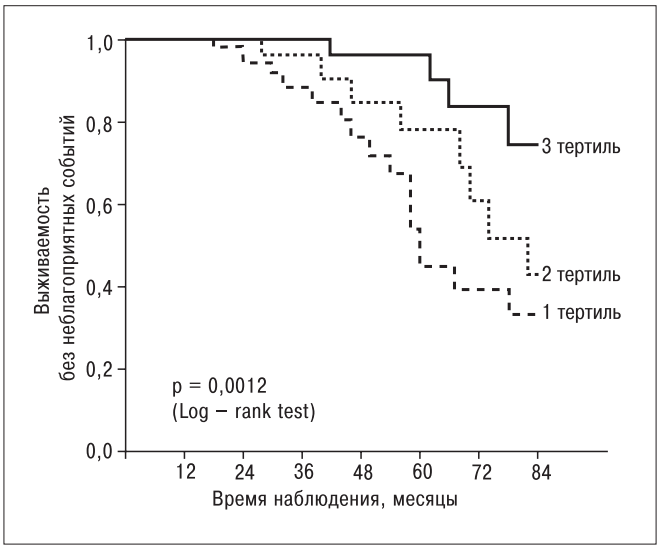


Рисунок 9. Анализ выживаемости (кривые Каплана–Мейера) в зависимости от степени эндотелий-зависимой дилатации у пациентов с АГ

Небиволол, в отличие от бисопролола, по нашим данным достоверно улучшает эндотелиальную функцию сосудов у пациентов с артериальной гипертонией. Эффект отчетливо проявляется уже к третьему месяцу терапии и к полугоду становится еще более выраженным. Важно, что степень снижения артериального давления в обеих группах лечения была одинаковой.

Небиволол увеличивает уровни оксида азота в эндотелии дозозависимым способом. Следует отметить, что и три основных метаболита небиволола также индуцируют достоверное увеличение секреции оксида азота, что и обеспечивает, с одной стороны, выраженное гипотензивное действие препарата, с другой – органопротективные эффекты, которые близки по выраженности к действию ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). Это является еще одним принципиальным отличием действия небиволола от действия классических β-адреноблокаторов (*рис. 10*).

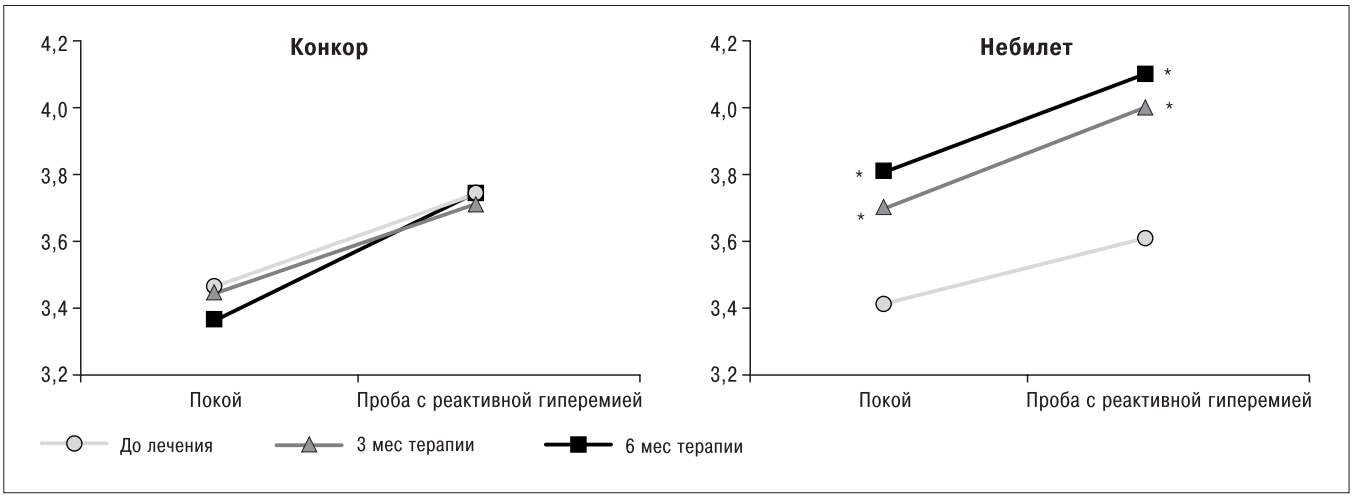


Рисунок 10. Влияние терапии конкором и небилетом на дилатацию плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией

Благоприятное действие небиволола на скорость распространения пульсовой волны (*рис. 11*) отличает его от атенолола, не обладающего способностью влиять на жесткость сосудов, которая у женщин часто бывает повышенной. Повышенная скорость распространения пульсовой волны, так же как и нарушенная эндотелиальная функция, служит предиктором неблагоприятных исходов и в Европейских рекомендациях 2007 года введена как признак поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии, наряду с такими важными позициями, как гипертрофия левого желудочка, увеличение толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях и нарушения почечной функции.

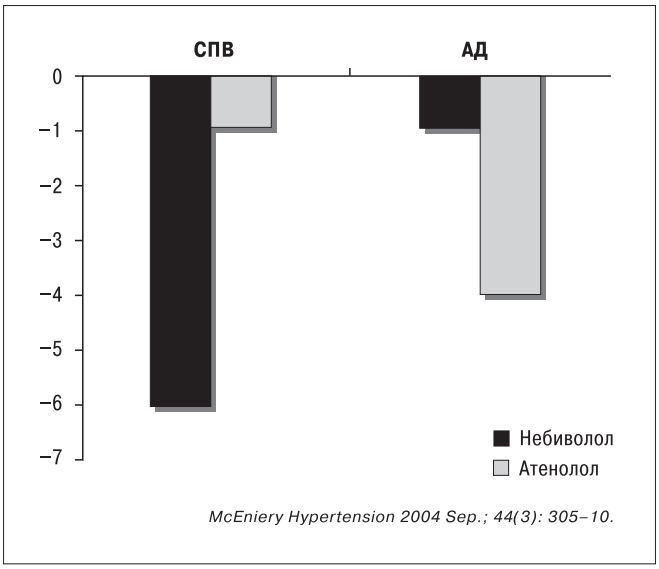


Рисунок 11. Сравнительное действие небиволола и атенолола на скорость распространения пульсовой волны

То, что наличие гипертрофии левого желудочка, особенно концентрического типа, является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертонией, хорошо известно. По данным Фремингемского исследования, гипертрофия миокарда у женщин приводит даже к более высокому риску развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, чем у мужчин. С этой точки зрения важны полученные нами данные о том, что небиволол в отличие от бисопролола у пациентов с артериальной гипертонией снижает массу миокарда левого желудочка, причем достоверно уменьшает число пациентов с концентрическим типом гипертрофии (*рис. 12*).

Небиволол столь же эффективно уменьшает толщину комплекса интимы-медиа в сонных артериях (*рис. 13*), по мере увеличения которого, как известно, повышается риск развития инфарктов и инсультов.

Улучшение структурно-функциональных свойств сосудов, увеличение их эластичности и способности к расслаблению обеспечивают изменение и таких показателей, как скорость утреннего подъема АД и вариабельность АД (*рис. 14 и 15*).

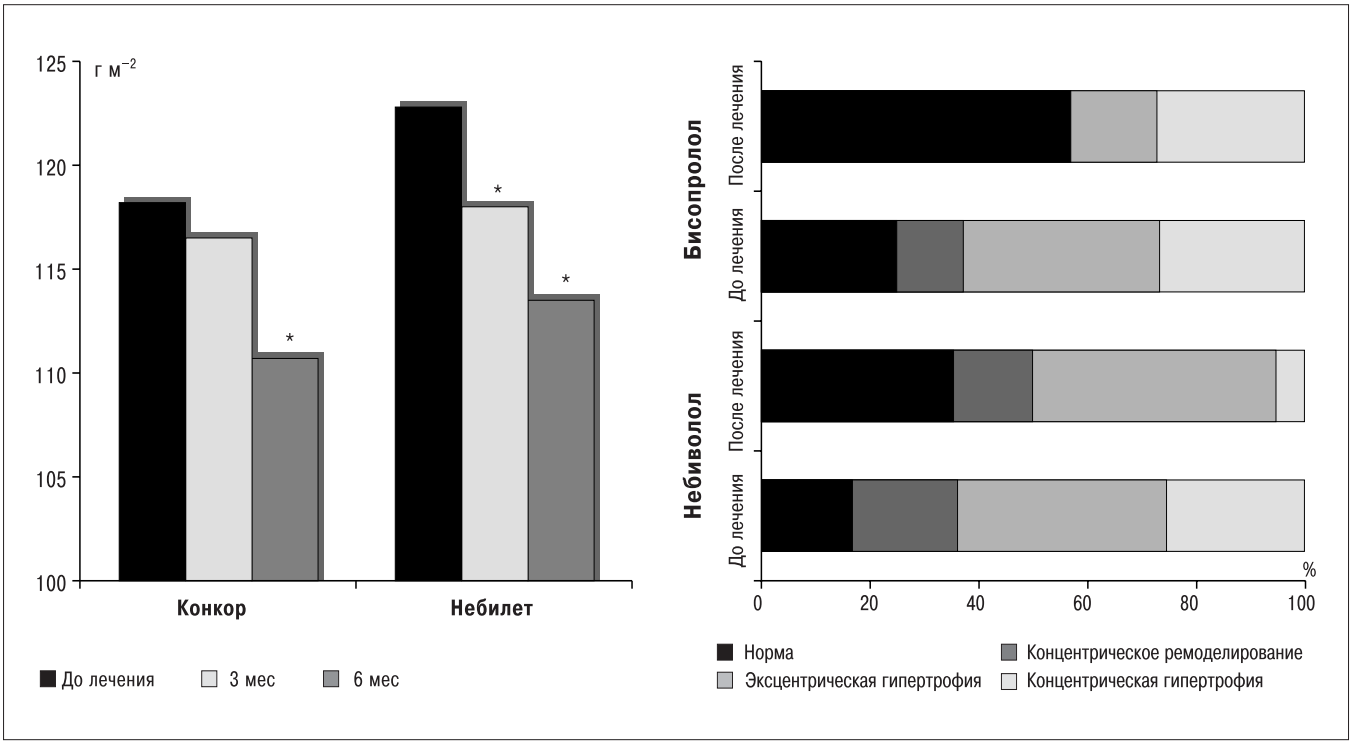


Рисунок 12. Сравнительное влияние конкора и небилета на ИММЛЖ

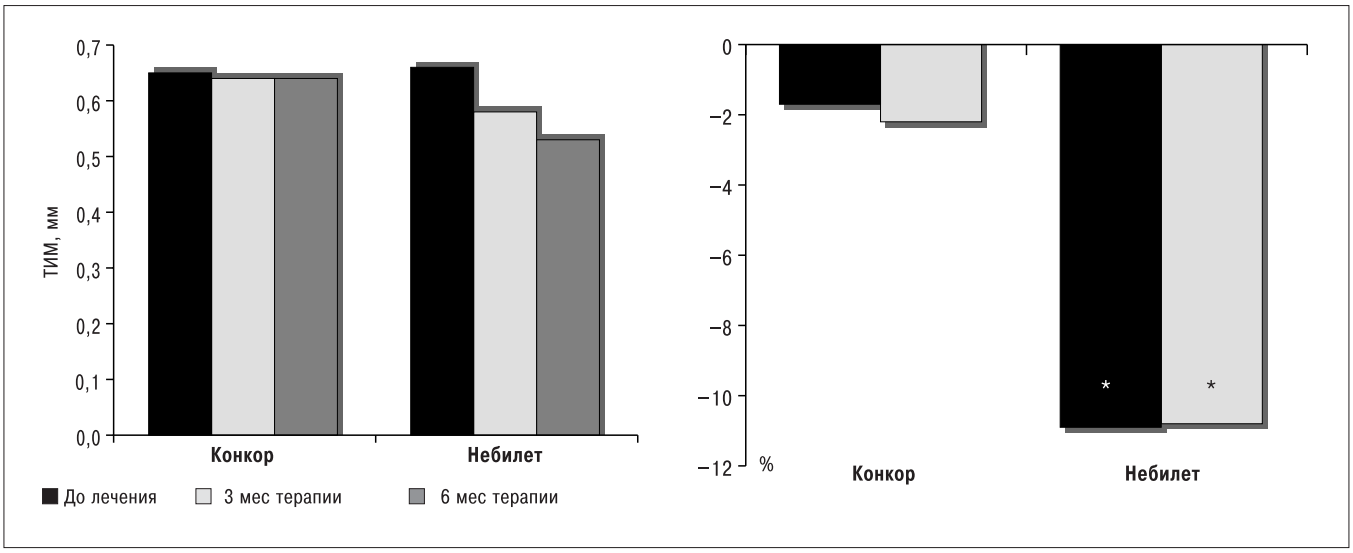


Рисунок 13. Влияние конкора и небилета на ТИМ сонной артерии

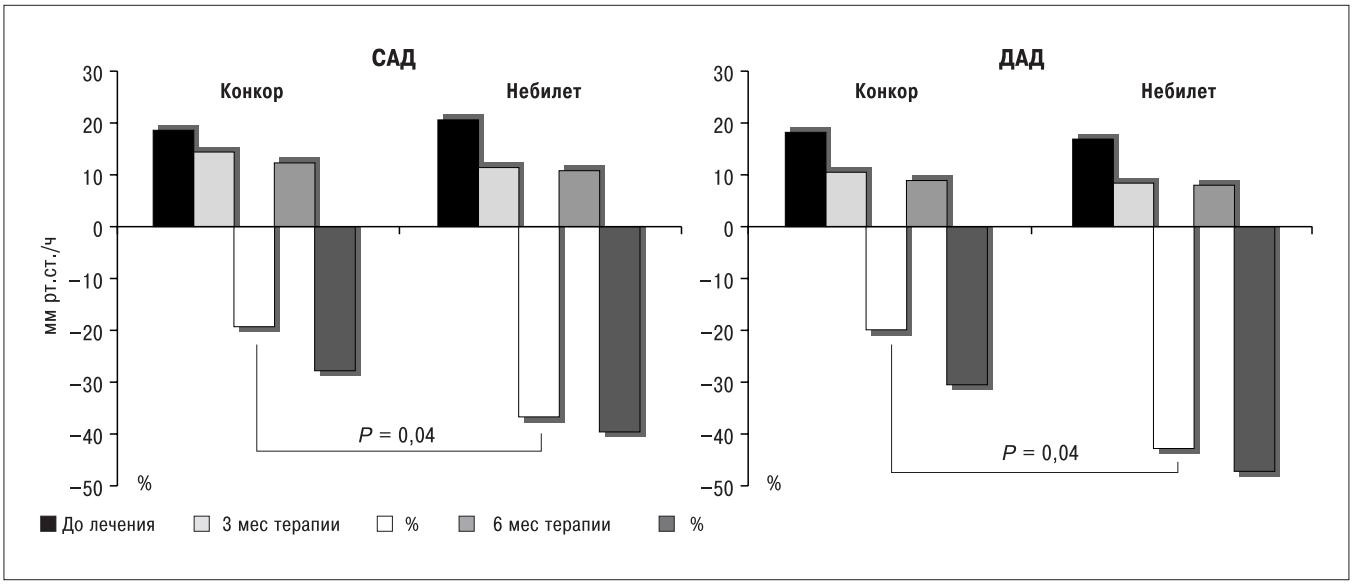


Рисунок 14. Влияние конкора и небилета на скорость утреннего подъема артериального давления

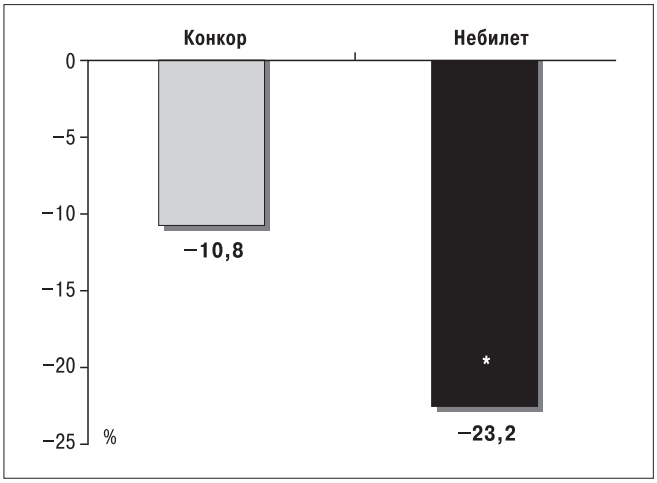


Рисунок 15. Изменение вариабельности САД под влиянием терапии конкором и небилетом

Большая скорость подъема АД и большая вариабельность могут обуславливать повышение риска инсультов. Вклад артериальной гипертонии в риск развития инсультов у женщин выше, чем у мужчин, коррекция всех возможных факторов, которые могут повлиять на этот риск, является для них особенно важной.

Следует отметить еще один положительный аспект применения небиволола при лечении артериальной гипертонии. У женщин гипертония часто протекает в рамках метаболического синдрома и чаще, чем у мужчин, сочетается с сахарным диабетом. Абсолютная нейтральность препарата в отношении влияния на уровень глюкозы (в отличие от бисопролола) и благоприятное влияние на уровень триглицеридов, роль которых в

развитии атеросклероза у женщин выше, чем у мужчин, и часто бывает повышенным при сахарном диабете 2 типа, обосновывает его выбор для лечения этой категории пациентов. Полученные нами данные подтверждаются результатами зарубежных и отечественных исследований.

Важно, что небилет улучшает качество жизни пациентов с артериальной гипертонией (*рис. 16*), что отчасти может быть связано с низкой частотой неблагоприятных эффектов, возникающих при терапии этим препаратом (*рис. 17*).

Таким образом, можно сделать заключение, что терапия небивололом открывает новые возможности в безопасной и эффективной коррекции артериальной гипертонии у женщин.

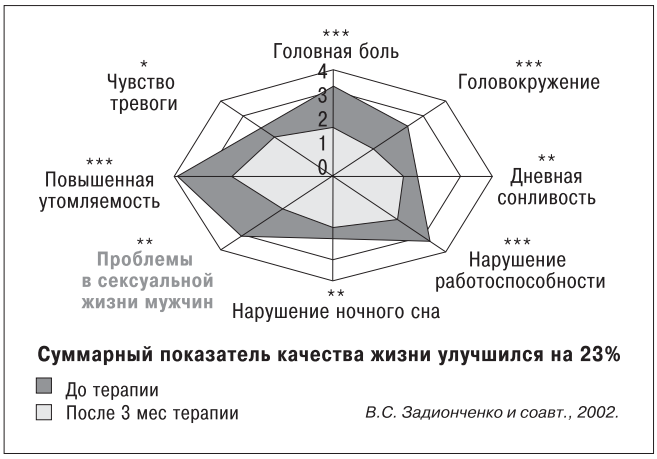


Рисунок 16. Качество жизни на фоне терапии Небилетом

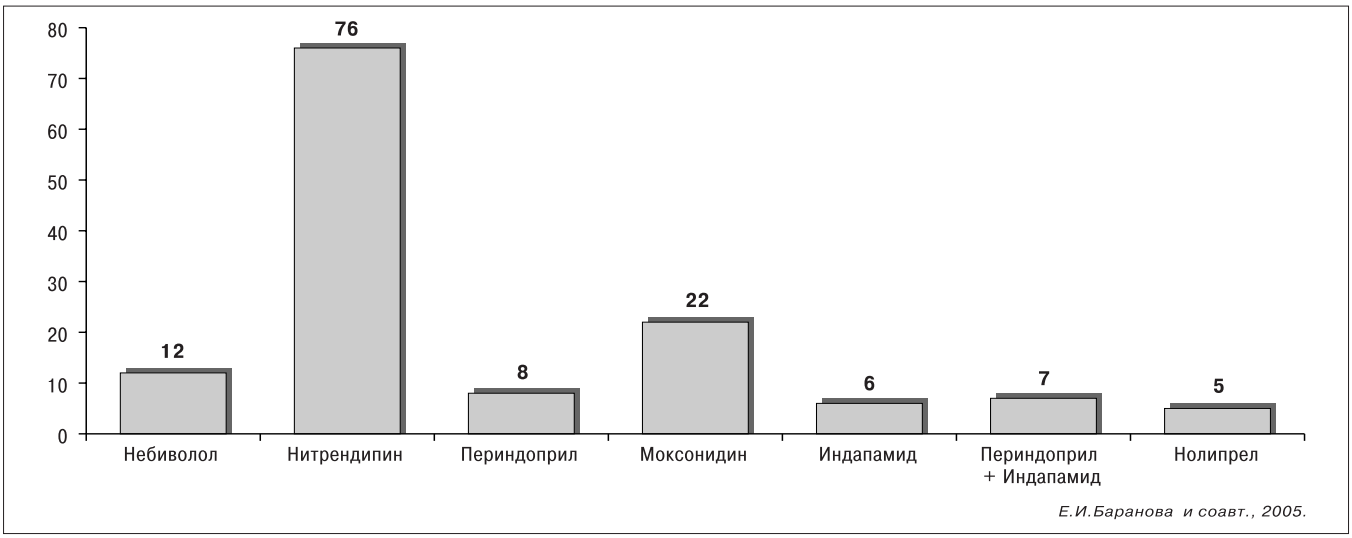


Рисунок 17. Частота побочных эффектов различных классов гипертензивных препаратов у женщин с ГБ в постменопаузе

Пульсовое давление и скорость пульсовой волны связаны со снижением когнитивной функции: результаты исследования Baltimore Longitudinal Study of Aging

Длительное наблюдение за жителями в Балтиморе началось в 1958 году и ставило своей целью изучить процессы изменения памяти, внимания, познавательных и двигательных функций с помощью набора нейропсихологических тестов. Кроме того люди проходили детальное медицинское обследование. У 1 749 человек оказались доступными для анализа данные пульсового артериального давления, у 582 – скорости распространения пульсовой волны. В среднем пульсовое давление оказалось равным 48 мм рт. ст., а скорость пульсовой волны составила 700 см в секунду. Было показано, что более высокие значения пульсового давления сочетаются с более быстрым снижением способности вербального обучения, невербальной памяти, рабочей памяти, тестов на концентрацию внимания и запоминания. Аналогичные взаимоотношения были выявлены и для скорости распространения пульсовой волны. Отмечено, что у мужчин индекс познавательных тестов был исходно ниже, чем у женщин, и высокая скорость пульсовой волны в большей степени нарушала у них познавательный индекс. Умственные способности и их динамика не были связаны ни с величиной пульсового давления, ни со скоростью распространения пульсовой волны.

Источник: *Hypertension Jan 2008; 51: 99–104. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging.*
Shari R. Waldstein, S. Carrington Rice, Julian F. Thayer, Samer S. Najjar, Angelo Scuteri, and Alan B. Zonderman.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

РЕЗЮМЕ

Менопауза представляет собой немодифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гипоэстрогения, развивающаяся в менопаузу, в сочетании с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, гипергликемией способствуют нарушению регуляции сосудистого тонуса, развитию оксидативного стресса и формированию дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, эстрогены, гиперлипидемия, гипергликемия, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

Menopause is no modified risk factor of cardiovascular disease. Low estrogen level, arterial hypertension, high level of lipids and glucose contribute to break vascular tone control, oxidative stress and endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, estrogens, hyperlipedemia, inflammation markers, hyperglycemia, arterial hypertension.

Н.А.Беляков,
Г.Б.Сеидова,
В.И.Дорофеев,
Ж.А.Желтышева

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Беляков Николай Алексеевич, *академик РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики*

Адрес: *191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41*

Огромную роль в развитии дисфункции эндотелия имеет наступление менопаузы и связанных с ней гормональных и метаболических изменений, что способствует значительному повышению риска развития клинических проявлений атеросклероза. Модифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, гипергликемия, риск возникновения которых резко возрастает в менопаузальном периоде, способствуют формированию дисфункции эндотелия еще до развития атеросклеротических изменений сосудистой стенки [1–3].

Дисфункция эндотелия – это нарушение синтеза вазоактивных медиаторов в виде увеличения вазоконстрикторов и снижения вазодилататоров, формирование дисбаланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны: оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора, простациклина, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны: эндотелина-1, тромбоксана A_2, ингибитора тканевого активатора плазминогена [4–6]. Дисфункция эндотелия указывает на наличие дисбаланса между наиболее значимыми вазоактивными веществами, продуцируемыми эндотелием между вазодилататором оксидом азота и вазоконстриктором эндотелином-1.

Дисфункция эндотелия возникает до клинических проявлений заболевания в виде нарушения местной вазорегулирующей функции; она является ранним проявлением атеросклероза, предшествует формированию атеросклеротической бляшки [5, 7].

Основными механизмами, приводящими к развитию эндотелиальной дисфункции у женщин в менопаузе, являются гипоэстрогения, АГ, гиперлипидемия, гипергликемия.

Гипоэстрогения как фактор, способствующий нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию оксидативного стресса

У женщин дисфункция эндотелия развивается на 10 лет позже по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с протективным воздействием эстрогенов на сосудистую стенку [2, 8]. Наличие взаимосвязи между ростом заболеваемости и смертности от ИБС обусловлено развитием дисфункции эндотелия в период менопаузы у женщин на фоне дефицита эстрогенов.

В клиническом исследовании с помощью венооклюзионной плетизмографии и внутриартериального введения ацетилхолина было показано, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в периферических артериях у женщин развивается только с наступлением менопаузы при отсутствии других факторов риска развития атеросклероза [1, 2]. Это обусловлено сосудистыми эффектами эстрадиола, которые могут быть «негеномными», т.е. не зависящими от изменений генной экспрессии и обуславливающими немедленную эстроген-зависимую вазодилатацию с активацией синтеза NO и простациклина, но могут быть и геномными, при которых антиатерогенный эффект связан с изменением экспрессии различных генов в клетках стенки сосудов, например стимуляцией экспрессии генов NF-κB, белков теплового шока, эндотелиальной NO-синтетазы, и других [1, 2].

По данным M.Haynes и соавт. (2000); C.Bolego и соавт. (2005); X.Guo и соавт. (2005), эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом благодаря увеличению активности эндотелиальной NO-синтетазы посредством взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами α-типа и увеличения продукции вследствие этого оксида азота – эндотелиального фактора релаксации сосудов. Есть указания на стереоспецифичность действия стероидов, поскольку по сравнению с 17β-эстрадиолом 17α-изомер обладает несравнимо меньшей активностью, либо вообще ее не проявляет [12].

J.Hodgin и соавт. (2002) указывают на то, что при дефиците половых гормонов NO-синтетаза оказывает очень слабый вазопротективный эффект [13]. В свою очередь, применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов или заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эстрогенами у женщин в постменопаузе приводило к увеличению уровня оксида азота в плазме [14]. При изучении влияния ЗГТ в виде комбинированных эстроген-гестагенных препаратов на вазодилатацию в экспериментах было показано, что прогестероновый компонент оказывает отрицательное влияние на эндотелий-зависимую релаксацию коронарных сосудов посредством снижения уровня NO-синтетазы или снижения количества оксида азота вследствие воздействия на него супероксид-аниона, а эстрогены могут нивелировать эндотелиальную дисфункцию, вызванную прогестероном [15].

Эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации является еще одним вазоактивным веществом, приводящим к снижению тонуса сосудов, и в большей степени вазодилатирующий эффект выражен в резистивных сосудах среднего диаметра. В экспериментах на изолированном сердце крыс воздействие 17β-эстрадиола приводило к дилатации коронарных артерий, в том числе и благодаря увеличению продукции эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации [16]. Также было отмечено увеличение вклада эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации в регуляцию тонуса сосудов во время беременности, что связывают с повышением уровня эстрогенов в этот период [17].

Кроме того, действие эстрогенов на сосудистую стенку связано с их влиянием на метаболизм простагландинов и активность циклооксигеназы – фермента, играющего ключевую роль в синтезе простагландинов. Было выявлено, что 17β-эстрадиол стимулирует продукцию простациклина в различных сосудах, в частности в маточной артерии, в эндотелиальных клетках пупочной вены, в мезентериальных и церебральных сосудах [17]. Помимо этого, показано, что простациклин принимает участие в регуляции тонуса коронарных сосудов и может играть важную роль как медиатор релаксирующего влияния эстрогенов на стенку коронарных артерий [16]. У женщин при трансдермальном применении ЗГТ на протяжении нескольких месяцев отмечено повышение содержания простациклина, причем при применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов этот эффект был менее выражен, чем при приеме только эстрогенов, а у женщин в постменопаузе, не принимающих ЗГТ, было отмечено снижение содержания простациклина [18].

В эксперименте на крысах, подвергшихся гонадэктомии, эндотелий-зависимое вазодилатирующее действие серотонина на коронарные артерии после заместительной терапии 17β-эстрадиолом было отмечено у представителей обоих полов, но более выражено у особей женского пола и модулировалось эстрогенами [19]. Известно о двояком воздействии серотонина на тонус сосудов. Так, в эксперименте на изолированном сердце самок кроликов с удаленными яичниками наблюдалось повышение тонуса коронарных артерий, обусловленное повышением чувствительности к серотонину, тогда как в группе, получавшей 17β-эстрадиол после овариэктомии, подобного воздействия не отмечалось [20].

Эстрогены могут влиять на сосудистый тонус посредством изменения уровня эндотелина-1, активного вазоконстрикторного пептида, и количества рецепторов к нему [21]. У женщин в постменопаузе уровень эндотелина значительно выше по сравнению с женщинами в пременопаузе. При изучении влияния менструального цикла на уровень

вазоактивных пептидов было отмечено, что уровень эндотелина колеблется на протяжении цикла и имеет обратную зависимость от уровней эстрогенов в разные фазы цикла: повышается во время менструации (гипоэстрогеновая фаза) и снижается во второй половине фолликулиновой и лютеиновой фаз [22]. Заместительная терапия эстрогенами на протяжении нескольких месяцев, как и применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, способствует достоверному снижению уровня эндотелина-1, а добавление прогестерона не оказывает влияния на этот эффект [14].

Эстрогены обладают выраженной антиоксидантной активностью, превосходящей таковую у витаминов С и Е до 2,5 раз [23]. Предполагаются два механизма антиоксидантного действия эстрогенов. Первый обусловлен гидроксифенольной структурой молекул эстрогенов. Благодаря способности отдавать атом водорода от фенольной гидроксильной группы пероксирадикалам липидов, эстрадиол способен прерывать цепь реакций на фосфолипидах клеточной мембраны, приводящий к повреждению клетки. Другой механизм антиоксидантного действия связан со способностью эстрадиола стимулировать клеточные антиоксидантные ферменты [24]. Антиоксидантная активность зависит не только от гидрофильности или липофильности свободных радикалов, но и от природы самих эстрогенов [25]. При изучении возможного антиоксидантного действия половых гормонов у беременных (эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона и дегидроэпиандростендиона-сульфата) данный эффект был выявлен только у эстрадиола и эстриола [26]. При исследовании влияния менопаузы на активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы было отмечено достоверное снижение антиоксидантной активности у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, что связывают со снижением уровней эстрогенов после наступления менопаузы [27]. Как в экспериментах на животных моделях, так и в исследованиях, проведенных у женщин в постменопаузе, получены данные, свидетельствующие о том, что длительное применение заместительной терапии эстрогенами приводит к восстановлению антиоксидантной активности, а добавление прогестерона нивелирует благоприятные антиоксидантные эффекты эстрогенов [28, 29].

Артериальная гипертензия

В менопаузе у женщин возрастает частота развития АГ, что позволяет предположить защитное действие половых гормонов [1, 8, 30]. Однако частота развития АГ в постменопаузе выше, чем в пременопаузе. Это указывает на то, что снижение уровня эстрогенов является важным, но не единственным фактором патогенеза развития АГ. Важную роль играет развивающаяся в менопаузе гиперандрогения. Повышение концентрации тестостерона приводит к активации симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [2, 3, 30]. Кроме того, у женщин в менопаузе снижение образования эстрадиола, угнетающего синтез эндотелина-1, приводит к увеличению его содержания в плазме крови, что усиливает оксидативный стресс. При длительном повышении уровня эндотелина-1 увеличивается реабсорбция натрия в почках, что также способствует развитию АГ [2, 31].

Еще один фактор, обуславливающий высокую частоту развития АГ – это формирующиеся в менопаузе ожирение и инсулинорезистентность. Указанные состояния сопровождаются снижением синтеза оксида азота, повышением образования свободных жирных кислот, угнетением активности NO-синтетазы, что способствует повышению чувствительности сосудистой стенки к действию прессорных веществ и нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации и оказывает существенное влияние на частоту развития АГ [3, 31].

Гипергликемия

Гиперактивность симпатической нервной системы, наблюдающаяся в менопаузе, вызывает стимуляцию глюконеогенеза, гликогенолиза в печени, уменьшает поглощение глюкозы скелетными мышцами, что приводит к развитию гипергликемии и гиперинсулинемии [3]. В нормальных концентрациях инсулин обладает сосудистым протективным эффектом вследствие стимуляции высвобождения оксида азота (инсулин-обусловленная вазодилатация). Гиперинсулинемия приводит к развитию инсулинорезистентности, которая в сочетании с гипергликемией также способствует развитию дисфункции эндотелия [3, 31]. Гипергликемия, в свою очередь, способствует накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов. Конечные продукты гликозилирования являются атерогенными факторами вследствие их способности повышать проницаемость эндотелия, стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток [31].

Гиперлипидемия и маркеры воспаления

Гиперлипидемия положительно коррелирует со степенью уменьшения эстрогенов. Эстрогеновые рецепторы, расположенные в эндотелии, незанятые эстрадиолом, приводят к внедрению холестерина ЛПНП в сосудистую стенку, индуцируя развитие дисфункции эндотелия [2, 3].

Повышение уровня триглицеридов в плазме крови на 1 ммоль способствует повышению риска развития ИБС на 32% у мужчин и на 76% у женщин в период менопаузы [32].

По данным J.Shelley и соавт. (1998), выявлена положительная корреляция между эстрадиолом и холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также обратная между эстрадиолом и уровнем общего холестерина [30]. Подобные взаимосвязи были отмечены и для эстриола [31]. В исследовании, включавшем 60 европейских и 117 афроамериканских женщин в пременопаузе, было отмечено, что высокие уровни эстрадиола положительно коррелируют с холестерином ЛПВП [33]. При изучении влияния колебаний уровней половых гормонов в различные фазы менструального цикла на липиды плазмы крови у женщин репродуктивного возраста без метаболических нарушений было отмечено значительное снижение уровня холестерина ЛПНП, коэффициента атерогенности и отношения общего холестерина к холестерину ЛПВП в лютеиновую фазу по сравнению с фолликулярной [34]. Из многочисленных исследований, касающихся влияний ЗГТ на липидный профиль, следует, что влияние на холестерин ЛПВП зависит в большой степени от пути введения и типа ЗГТ, при этом доза эстрогенов играет меньшую роль. Так, при пероральном применении отмечено повышение уровня холестерина ЛПВП на 10–20%, тогда как при трансдермальном отмечен слабый положительный эффект и даже возможно обратное действие. Гестагены в основном уменьшают благоприятное влияние эстрогенов на этот показатель, исключение составляет натуральный микронизированный прогестерон: он не оказывает такого влияния [35]. Влияние ЗГТ на холестерин ЛПНП тоже зависит от пути введения и типа эстрогенов, но также указывает на дозозависимый эффект. При пероральном приеме эстрогенов отмечено более выраженное снижение уровня ЛПНП, чем при трансдермальном применении, при этом добавление прогестагенов не оказывало существенного влияния на протективные эффекты эстрогенов [36]. Эстрогены тормозят развитие атеросклеротического повреждения сосудов на ранних стадиях. Эстрадиол подавляет перекисное окисление холестерина ЛПНП, которое играет ведущую роль в атерогенезе [24], снижает как спонтанное, так и индуцированное цитокинами прикрепление макрофагов к эндотелиальным клеткам аорты [37–40]. Прогестерон не проявляет такого эффекта [39]. Эстрогены влияют на выделение адгезивных молекул факторов хемотаксиса клетками эндотелия. У женщин с регулярным менструальным циклом отмечена обратная зависимость между уровнями эстрогенов и Р-селектина, мембранного протеина, выделяемого адгезивной молекулой из эндотелиальных клеток или активированных тромбоцитов, участвующих в процессе атерогенеза [40]. Эстрогены обладают тормозящим влиянием на моноциты и реактивность тромбоцитов. Отмечено, что после овариоэктомии в 2 раза увеличивается уровень тромбоксана A_2, который стимулирует агрегацию тромбоцитов и формирование тромбина, а также проявляет выраженный вазоконстрикторный эффект. При этом добавление эстрогенов *in vitro* приводит к снижению образования тромбоксана и изменению соотношения простациклин/тромбоксан в пользу первого, нивелируя, таким образом, и повышение сосудистого тонуса [41].

При изучении влияния различных доз конъюгированных эстрогенов на маркеры воспаления и эндотелий-зависимую вазодилатацию было показано, что высокие дозы эстрогенов способствуют значительному увеличению концентрации С-реактивного белка (СРБ), амилоида А и интерлейкина 6, тогда как низко дозированные эстрогены не оказывали подобного действия. Низко дозированные эстрогены устраняли неблагоприятные эффекты высоко дозированных эстрогенов на сосудистые маркеры воспаления, сохраняя при этом благоприятные влияния эстрогенов на адгезию клеток и эндотелиальную функцию [42]. В исследовании SWAN, включавшем 3 302 женщин в пери- и постменопаузе, не было выявлено взаимосвязей с маркерами воспаления [44]. Длительность применения ЗГТ влияет на уровень СРБ: так, в группе женщин, получавших комбинированные эстроген-гестагенные препараты на протяжении 12 мес, концентрация СРБ была значительно ниже по сравнению с женщинами другой группы, получавшими аналогичные комбинации препаратов в течение 3 мес [45].

В результате исследования, целью которого являлось сравнение влияния различных способов введения препаратов ЗГТ на уровень СРБ, было

отмечено его увеличение при пероральном приеме, в то время как интраназальное введение практически не влияло на этот фактор. Также в обеих группах было выявлено уменьшение количества адгезивных молекул и Р-селектина [46]. При трансдермальном применении можно избежать неблагоприятного воздействия эстрогенов на маркеры воспаления [47]. Длительное лечение высокими дозами эстрогенов приводит к снижению индуцированной цитокинами экспрессии молекул адгезии в культуре эндотелиальных клеток [48]. Как было показано, индекс свободных андрогенов позитивно коррелировал с уровнем СРБ [49].

Изменения гемостаза

Благоприятное влияние на фибринолиз является еще одним проявлением защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. При изучении влияния различных эстрогенов и их комбинаций с гестагенами в зависимости от пути введения было выявлено, что при пероральном применении коньюгированных эстрогенов уменьшаются уровни фибриногена, тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), причем добавление гестагенов не ослабляло благоприятного влияния на эти факторы за исключением фибриногена [48]. У женщин с АГ в постменопаузе на фоне приема ЗГТ выявлено снижение содержания фибриногена и фактора VII [50]. В исследовании SWAN, изучавшем женщин в пери- и постменопаузе, была отмечена корреляция низких уровней эстрогенов с высокими уровнями ТАП и ИАП-1 и не было выявлено взаимосвязей с факторами коагуляции [44], в то время как тестостерон и индекс свободных андрогенов позитивно коррелировали с ИАП-1 и ТАП [49].

Таким образом, дисфункция эндотелия у женщин в менопаузе является наиболее ранним проявлением повреждения сосудов, связанного, прежде всего, с изменением гормонального профиля, способствующего снижению синтеза оксида азота. Следовательно, принципиальной является немедикаментозная и медикаментозная коррекция модифицируемых факторов риска развития ИБС, которые способствуют нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации как в коронарном, так и в периферическом кровотоке. Такая коррекция должна рассматриваться как стратегическая линия предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у женщин в пери- и постменопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herrington D., Braden G., Williams J. Endothelium-dependent coronary vasomotor responsivness in postmenopausal women. Am J Cardiol 1994; 73: 951–2.
2. Mendelsohn M., Karas R. The protective effects of estrogen on cardiovascular system. N Engl J Med 1999; 34: 1801–11.
3. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре- и постменопаузе. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2005; 4: 13–9.
4. Furchgott R.F., Zawadszki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373–6.
5. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н.Петрищева. СПб.: СПбГМУ, 2003; 184.
6. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин. Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов. СПб.: СПбМАПО, 2005; 439.
7. Griendling K.K., Alexander R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease. Circulation 1997; 96: 3264–5.
8. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. Hypertension 1996; 28(4): 576–82.
9. Haynes M.P., Sinha D., Russell K.S., et al. Membrane estrogen receptor engagement activates endothelial nitric oxide synthase via the PI3-kinase-akt pathway in human endothelial cells. Circulation Res 2000; 87: 676–9.
10. Chen Z., Yuhanna I.S., Galcheva-Gargova Z., et al. Estrogen receptor α-mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. J Clin Invest 1999; 103 (3): 401–6.
11. Guo X., Razandi M., Pedram A., et al. Estrogen induces vascular wall dilation. J Biol Chem 2005; 280(20): 19704–10.
12. Bolego C., Cignarella A., Sanvito P., et al. The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor-α agonists and is abolished by estrogen deprivation. J Pharm And Exp Ther 2005; 313: 1203–8.

13. Hodgin J.B., Knowles J.W., Kim H.S., et al. Interactions between endothelial nitric oxide synthase and sex hormones in vascular protection in mice. J Clin Invest 2002; 109(4): 541–8.
14. Saitta A., Altavilla D., Cucinotta D., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled Study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1512–8.
15. Cox M.W., Fu W., Chai H., et al. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. J Surg Res 2005; 124(1): 104–11.
16. Santos R.L., Abreu G.R., Bissoli N.S., et al. Endothelial mediators of 17β-estradiol-induced coronary vasodilatation in the isolated rat heart. Braz J Med Biol Res 2004; 37(4): 569–75.
17. Tostes R.C., Nigro D., Fortes Z.B., et al. Effects of estrogen on the vascular system. Braz J Med Biol Res 2003; 36(9): 1143–58.
18. Mikkola T., Viinikka L., Ylkorkala O. Administration of transdermal estrogen without progestin increases the capacity of plasma and serum to stimulate prostacyclin production in human vascular endothelial cells. Fertil Steril 2000; 73(1): 72–4.
19. Moyses M.R., Barker L.A., Cabral A.M. Sex hormone modulation of serotonin-induced coronary vasodilation in isolated heart. Braz J Med Biol Res 2001; 34(7): 949–58.
20. Ma L., Yu Z., Xiao S., et al. Supersensitivity to serotonin- and histamine-induced arterial contraction following ovariectomy. Eur J Pharmacol 1998; 359(2): 191–200.
21. David F.L., Carvalho M.H., Cobra A.L., et al. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats. Hypertension 2001; 38(2): 692–6.
22. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., et al. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. Metabolism 2000; 49(5): 648–50.
23. Patterson E., Ma L., Szabo B., et al. Ovariectomy and estrogen-induced alterations in myocardial contractility in female rabbits: role of the L-type calcium channel. Pharm Exp Ther 1998; 284(2): 586–91.
24. Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens. Ginekol Pol 2002; 73(1): 61–7.
25. Ruiz-Larrea M.B., Martin C., Martinez R., et al. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals; differences between phenol and catechol estrogens. Chem Phys Lipids 2000; 105(2): 179–88.
26. Reyes M.R., Sifuentes-Alvarez A., Lazalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85(9): 1090–3.
27. Krstevska M., Dzhekova-Stojkova S., Bosilkova G. Menopause, coronary artery disease and antioxidants. Clin Chem Lab Med 2001; 39(7): 641–4.
28. Wassmann K., Wassmann S., Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. Circ Res 2005; 97(10): 1046–54.
29. Delibasi T., Kockar C., Celik A., et al. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. Swiss Med Wkly 2006; 136(31): 510–4.
30. Shelley J.M., Green A., Smith A.M., et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. Ann Epidemiol 1998; 8: 39–45.
31. Soler J.T., Folsom A.R., Kaye S.A., et al. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. Atherosclerosis 1989; 79: 21–7.
32. Austin M.A. Plasma triglyceride and coronary heart disease. Artcrioscler Thromb 1991; 11: 2–14.
33. Lamon-Fava S., Barnett J.B., Woods M.N., et al. Differences in serum sex hormone and plasma lipid levels in caucasian and african-american premenopausal women. J Clin Endocrinol Met 2005; 90(8): 4516–20.
34. Barnett J.B., Woods M.N., Lamon-Fava S., et al. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Met 2004; 86 (2): 776–82.
35. The Writing Group for PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Posmenopausal Estrogen/Progestin (PEPI) Trial. JAMA 1995; 273(3): 199–208.
36. Goldsland I.F. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000. Fertil Steril 2001; 75(5): 898–915.
37. Mori M., Tsukahara F., Yoshioka T., et al. Suppression by 17beta-estradiol of monocyte adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptors. Life Sci 2004; 75(5): 599–609.

38. Mikkola T.S., St. Clair R.W. Estradiol reduces basal and cytokine induced monocyte adhesion to endothelial cells. Maturitas 2002; 41(4): 313–9.
39. Suzuki A., Mizuno K., Asada Y., et al. Effects of 17beta-estradiol and progesterone on the adhesion of human monocytic THP-1 cells to human female endothelial cells exposed to minimally oxidized LDL. Ginecol Obtet Invest 1997; 44(1): 47–52.
40. Gao H., Liang M., Bergdahl A., et al. Estrogen attenuates vascular expression of inflammation associated genes and adhesion of monocytes to endothelial cells. Inflamm Res 2006; 55(8): 349–53.
41. Jilma B., Hildebrandt J., Kapiotis S., et al. Effects of estradiol on circulating P-selectin. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(6): 2350–5.
42. Henriksson P., Stege R., Green K. Profound decrease of in vivo formation of thromboxane during oestrogen therapy. Eur J Clin Invest 1996; 26(12): 1186–8.
43. Wakatsuki A., Ikenoue N., Shinohara K., et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2004; 24: 571–6.
44. Sowers M.F.R., Matthews K.A., Jannausch M., et al. Hemostatic factors and estrogen during the menopausal transition. J Clin Endocrinol Met 2005; 90(11): 5942–8.
45. Yilmazer M., Fenkci V., Fenkci S., et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. Maturitas 2003; 46(4): 245–53.
46. Hemelaar M., Kenemans P., Schalkwijk C.G., et al. No increase in C-reactive protein levels during intranasal compared to oral hormone therapy in healthy post-menopausal women. Hum Repr 2006; 21(6): 1635–42.
47. Ho J.Y., Chen M.J., Sheu W.H., et al. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. Hum Repr 2006; 10: 2715–20.
48. Taner M.Z., Ozpolat E., Taskiran C., et al. Effects of four different regimens of hormone replacement therapy on hemostatic parameters: a prospective randomized study. Maturitas 2006; 53(3): 267–73.
49. Sowers M.F.R., Jannausch M., Randolph J.F., et al. Androgens are associated with hemostatic and inflammatory factors among women at the mid-life. J Clin Endocrinol Met 2005; 90(11): 6064–71.
50. Быстова М.М. Влияние ЗГТ на гемодинамику и метаболические показатели у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе. Автореферат дис. ...канд. мед. наук. М., 2000; 120.

Частота повторных кровотечений среди женщин в постменопаузе с истончением эндометрия, зарегистрированным во время первого эпизода кровотечения

Была оценена частота случаев и значимость возвратных кровотечений у женщин в постменопаузе. Из 607 пациенток, у которых в постменопаузе развилось кровотечение, не принимавших гормонозаместительную терапию, 249 пациенток имели после первого эпизода толщину эндометрия ⩽ 4 мм. В среднем в течение 174 недель (от 4 до 250 недель наблюдения) было зарегистрировано 25 случаев повторных кровотечений из 249 пациенток (10%; 95% ДИ 6,6–14%). У двоих пациенток был установлен диагноз карциномы эндометрия, у одной – злокачественной меланомы. Время от начала менопаузы, возраст, индекс массы тела, гипертония, диабет, прием антикоагулянтов не служили предикторами развития повторных кровотечений. Сделан вывод, что наличие повторных кровотечений у женщин в постменопаузе требует их детального и тщательного обследования для исключения онкологического процесса.

Источник: *Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87(1): 89–93. What is the recurrence rate of postmenopausal bleeding in women who have a thin endometrium during a first episode of postmenopausal bleeding?*
Van Doorn H.C., Timmermans A., Opmeer B.C., Kruitwagen R.F., Dijkhuizen F.P., Kooi G.S., Van De Weijer P.H., Mol B.W., Dupomeb F.

ОТ ФАКТОРОВ РИСКА К СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются результаты рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) в профилактике и лечении артериальной гипертонии (АГ). Кроме того, обсуждается значение применения АРА для снижения риска кардио- и цереброваскулярных осложнений АГ, а также прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сформулированы выводы о том, что АРА обладают мощным органопротективным действием, что позволяет добиться регрессии гипертрофии левого желудочка, предотвращения, замедления и регресса проявлений нефропатии, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что применение АРА в терапии ХСН не менее эффективно и более безопасно, чем применение ингибиторов АПФ, что делает их препаратами выбора в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов ангиотензина II, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность.

ABSTRACT

The article analyses the results of randomized trials aimed at studying efficiency and safety of angiotensin II receptor antagonists (ARA) applied in the prevention and therapy of arterial hypertension (AH). It also discusses the importance of applying ARA to reduce the risk of cardiovascular complications of AH as well as to retard the progression of congestive heart failure (CHF). The following conclusion has been made: ARAs produce a powerful organ protecting action which allows to achieve the regression of the left ventricle hypertrophy, prevention, retardation and regression of nephropathy manifestations including those in patients with diabetes mellitus of type II. It has been shown that the ARA treatment of CHF is not less efficient and safer that application of ACE inhibitors that induces to choose them as the first line drugs for the therapy of this disease.

Key words: angiotensin II receptor antagonists, arterial hypertension, congestive heart failure.

А.В.Розанов
Российский государственный медицинский университет, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Розанов Александр Владимирович,
к.м.н., ассистент кафедры терапии Московского факультета Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Адрес: *117997 Москва, ул. Островитянова, 1*

Современный комплексный анализ и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) человека подразумевают изучение и попытки коррекции континуума заболевания – примерного сценария жизни пациента от момента появления предпосылок (факторов риска) развития заболевания через его манифест до гибели пациента от осложнений данного заболевания (*рис. 1*). Действительно, появление факторов риска развития ССЗ через развитие атеросклероза ведет к развитию инсульта, острого инфаркта миокарда (ИМ), что, в свою очередь, формирует картину застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и через прогрессию ХСН ведет к смерти человека.

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска развития и прогрессирования ХСН. Однако течение заболевания происходит не изолированно, внутри одной сердечно-сосудистой системы – в патологический процесс вовлекается весь организм (поперечно-полосатая и гладкая мускулатура, почки, пищеварительная система). Причем изменения, сопровождающие течение АГ, протекают при неуклонном нарастании активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (*рис. 2*), ключевым медиатором которой является ангиотензин II (AII). Логично предположить, что, заблокировав синтез и, соответственно, многочисленные биологические эффекты AII (*рис. 3*), мы сможем добиться замедления развития ССЗ, а в ряде случаев и регресса их клинических проявлений. Прервать цепь синтеза AII в настоящий момент мы можем на двух этапах – заблокировав ангиотензин-превраща-

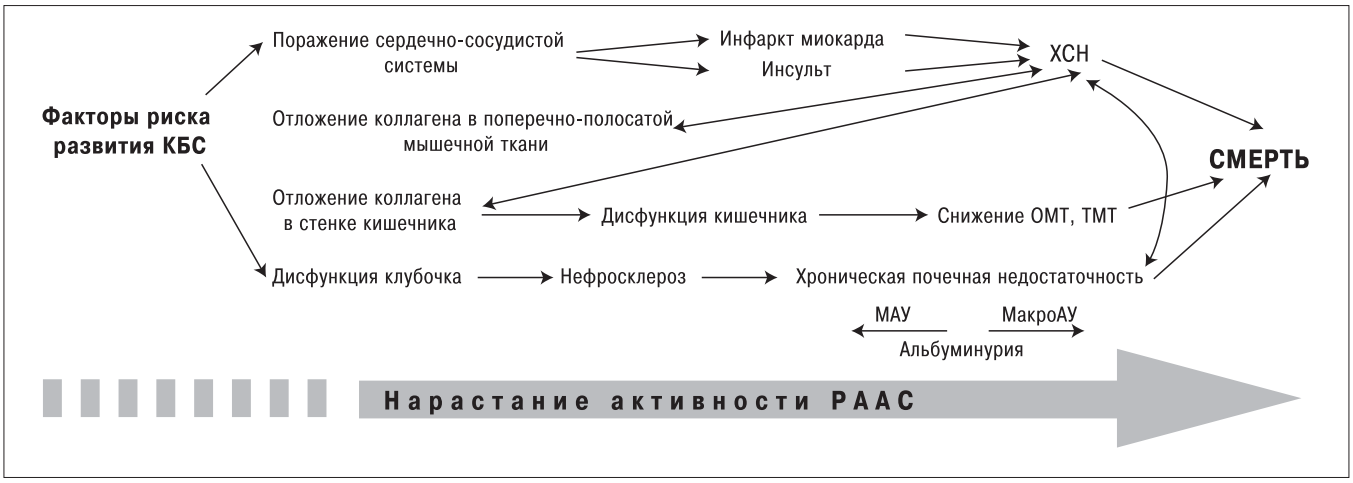


Рисунок 1. Примерный сценарий жизни пациента с основными неэпидемическими заболеваниями

Примечание.
КБС – коронарная болезнь сердца, ОМТ – общая масса тела, ТМТ – тощая масса тела, МАУ – микроальбуминурия, МакроАУ – макроальбуминурия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

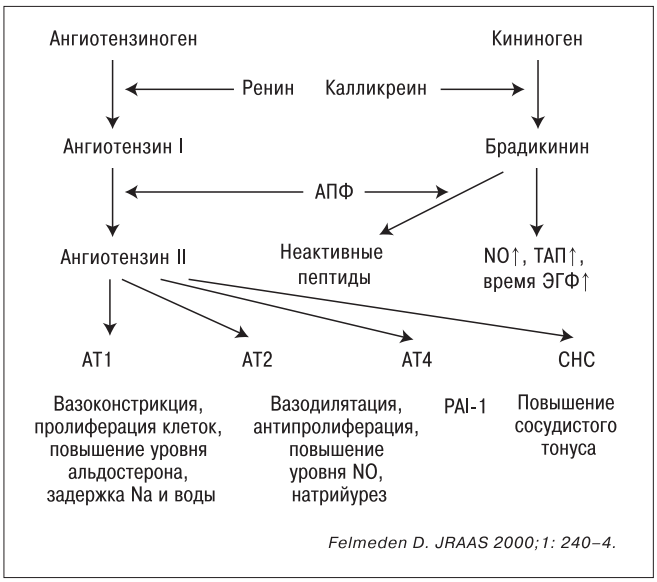


Рисунок 2. Ренин-ангиотензиновая и брадикининовая системы

Примечание.
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, АТ – ангиотензин, NO – оксид азота, ТАП – тканевый активатор плазминогена, ЭГФ – эуглобулиновый фибринолиз, СНС – симпатическая нервная система, PAI-1 – ингибитор 1-го типа активатора плазменогена.

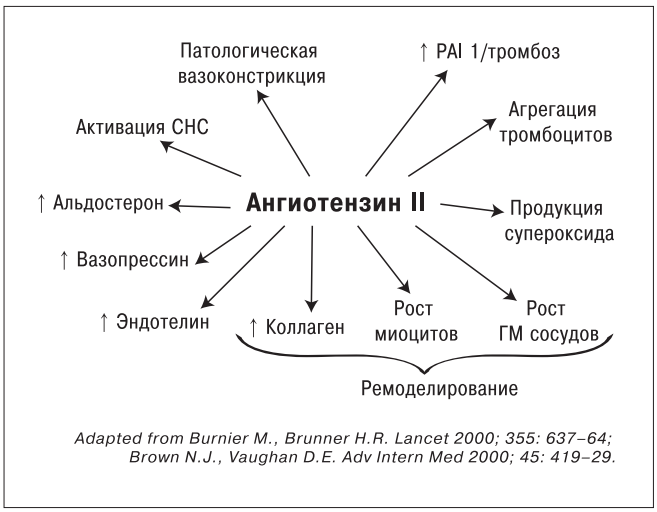


Рисунок 3. Эффекты ангиотензина II

Примечание.
СНС – симпатическая нервная система, PAI-1 – ингибитор 1-го типа активатора плазменогена, ГМ – гладкомышечные волокна.

ющий фермент (АПФ) и применив антагонисты рецепторов 1-го типа к ангиотензину (АРА).

После открытия ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи Bothrops jararaca история разработки ингибиторов АПФ (иАПФ) и АРА шла параллельными путями. Первым был получен препарат класса АРА, однако непредсказуемость его эффектов при клиническом применении затормозила процесс изучения АРА, и первыми нашли свое место в практической кардиологии иАПФ, в частности, каптоприл. За почти 30 лет изучения и успешного клинического применения эти препараты стали «золотым стандартом» лечения ХСН, препаратами первого ряда в лечении АГ, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета (СД). История применения АРА более сложна – препараты находятся в тени своих более изученных «коллег» – иАПФ. И каждый раз возникает неизбежная проблема: что лучше применить в данной клинической ситуации – иАПФ или АРА? Однако к настоящему моменту уже накоплено огромное количество данных применения предста-

вителей класса АРА в клинической практике. Попытаемся разобраться в нескольких ключевых исследованиях.

Применение АРА в профилактике и лечении артериальной гипертонии

Эпидемиологические и клинические исследования в области гипертензиологии заложили современную концепцию диагностики и лечения пациентов с повышением артериального давления (АД). На протяжении ряда лет наши требования к лечению таких пациентов становятся все жестче – все ниже опускается планка оптимального уровня АД. Материалы VII Отчета Американского Комитета по наблюдению, профилактике и лечению АГ наглядно демонстрируют значимое нарастание риска смерти при повышении систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно [1]. Причем риск, равный 1, позиционируется у пациентов с АД 115 и 75 мм рт. ст., тогда как при уровне АД 135 и 85 мм рт. ст. – высокое нормальное давление – риск возрастает уже в 2 раза. Все это ставит на повестку дня вопрос о коррекции факторов риска ССЗ и высокого АД, в частности, с помощью медикаментозной терапии. Революцию во взглядах на возможность и эффективность лечения предгипертонии совершило исследование TROPHY [2]. В нем впервые была предпринята попытка повлиять не на манифестировавшее заболевание, а на вероятность его развития. В исследовании TROPHY пациентам с предгипертонией (САД 130–139 мм рт. ст., ДАД менее 89 мм рт. ст.) был назначен представитель класса АРА – кандесартан. В исследование были рандомизированы 809 пациентов (409 – в группе терапии и 400 – в группе плацебо). Уникален дизайн исследования – на первом этапе пациенты в течение двух лет получали терапию кандесартаном или плацебо, затем еще два года наблюдались без терапии (принимали плацебо)!

В течение первых двух лет наблюдения АГ развилась у 154 пациентов группы плацебо и у 53 пациентов группы терапии кандесартаном, что указывало на снижение риска развития АГ на 66% ($p < 0{,}001$). В последующие два года наблюдения картина существенно изменилась: в группе плацебо АГ была диагностирована уже в 240 случаях, а в группе, ранее леченной кандесартаном – у 208 человек. Тем не менее снижение риска развития АГ в течение 4-х лет наблюдения составило 16% ($p = 0{,}007$) (*рис. 4*). Динамика АД в ходе исследования представлена на *рисунке 5*.

Таким образом, проведение исследования TROPHY позволило открыть новое направление гипотензивной терапии – медикаментозное лечение предгипертонии.

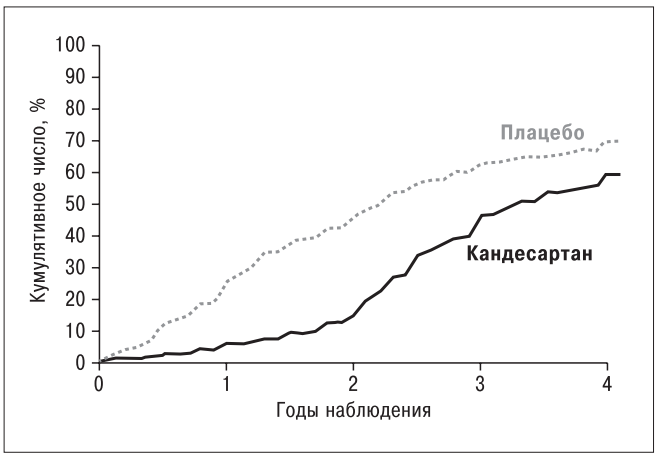


Рисунок 4. Кумулятивная частота случаев впервые выявленной АГ

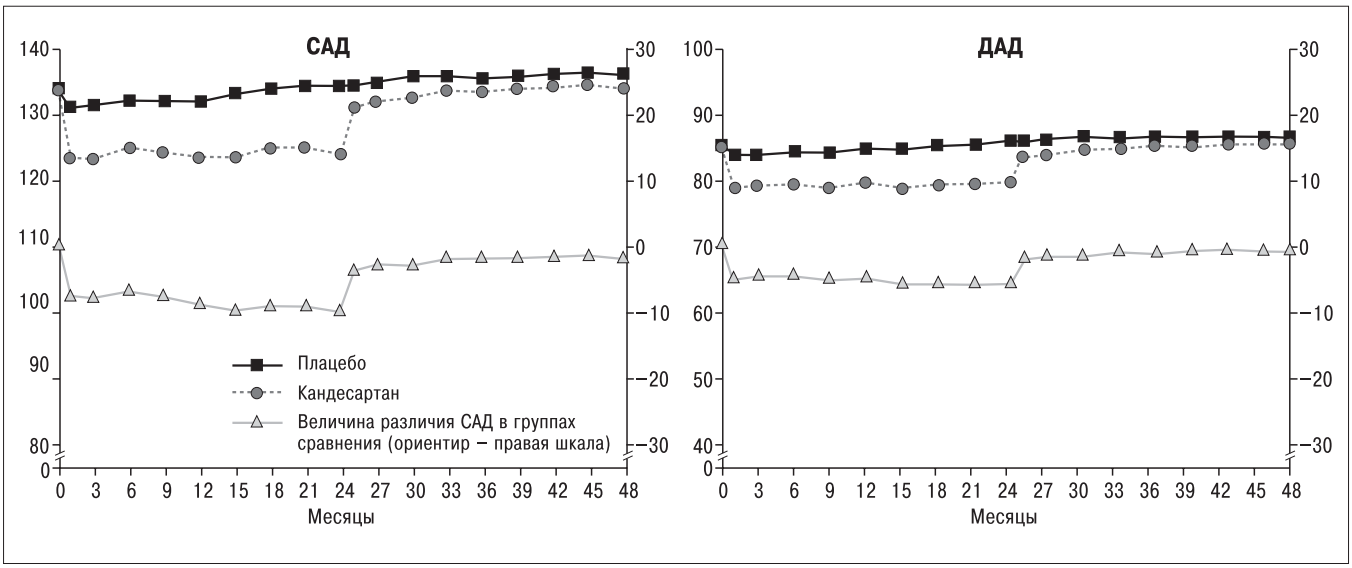


Рисунок 5. Изменение АД в ходе исследования

В исследование LIFE [3], направленное на изучение эффективности лозартана, были включены 9 193 пациента с АГ. При этом 4 605 пациентов были рандомизированы в группу приема лозартана (целевая доза 100 мг) и 4 588 человек – в группу приема атенолола (целевая доза 100 мг). Оценивалось влияние терапии на частоту наступления смерти, возникновения ИМ и инсульта, а также на степень гипертрофии левого желудка (ЛЖ) и дилятации левого предсердия (ЛП). Особый интерес представляла эффективность препаратов у пациентов с СД 2-го типа.

Анализ результатов исследования показал, что как лозартан, как и атенолол в одинаковой степени снижали АД, однако применение лозаратана ассоциировалось с достоверным снижением риска возникновения первичной конечной точки на 15% (p = 0,009), снижением риска возникновения инсульта на 26% (p = 0,0006), а также с регрессом гипертрофии ЛЖ и дилятации ЛП. У пациентов с СД применение лозартана ассоциировалось с еще большим снижением риска возникновения конечных точек – первичной на 27% (p = 0,017), смерти от сердечно-сосудистых причин – на 38%, смерти от всех причин – на 40% (p = 0,001).

В 1999 г. были опубликованы результаты исследования CANDLE по оценке эффективности и безопасности кандесартана в сравнении с лозартаном [4]. В ходе двойного слепого сравнительного исследования 332 пациента с АГ (ДАД в положении сидя 95–114 мм рт. ст.) получали стартовую гипотензивную терапию кандесартаном (16 мг) или лозартаном (50 мг). Затем через 4 нед пациентам проводилось суточное мониторирование АД и пациентам с ДАД 90 и более мм рт. ст. осуществлялось удвоение дозы препаратов. Оценка результатов лечения спустя 8 нед показала, что применение кандесартана приводит к достоверно большему снижению ДАД – на 11 мм рт. ст. в сравнении с 9 мм рт. ст. в группе больных, принимавших лозартан. Кроме того, применение кандесартана ассоциировалось с большим ответом на гипотензивную терапию (снижение ДАД менее 90 мм рт. ст. или снижение ДАД более, чем на 10 мм рт. ст.) у 64% пациентов против 54% в группе сравнения, а также большим процентом пациентов, достигших целевого уровня ДАД (менее 90 мм рт. ст.) – 54 и 43%, соответственно.

В исследование VALUE [5] были включены 15 313 пациентов с АГ, из которых 7 649 человек получали терапию вальсартаном и 7 596 – терапию амлодипином. В результате лечения контроль над уровнем САД был достигнут у 57% больных, получавших вальсартан, и у 63% – амлодипин. Не было достигнуто достоверных различий и в частоте наступления первичной конечной точки. Однако использование амлодипина в сравнении с вальсартаном снижало на 15% риск развития инсульта и на 19% – ИМ. При этом терапия вальсартаном реже, на 23%, ассоциировалась с развитием впервые выявленного СД.

Итак, исследования последних лет показали, что важен не только факт снижения АД, но и иные, органопротективные свойства антигипертензивных средств и их комбинаций. Именно поэтому большое значение в исследованиях по изучению влияния АРА на течение АГ уделялось их способности не только и не столько влиять на уровень АД, сколько уменьшать вероятность развития тех или иных новых поражений сердечно-сосудистой системы.

Нефропротективные свойства АРА

Основной гипотезой исследования RENAAL [6] являлось утверждение, что длительная терапия лозартаном в сравнении с плацебо (монотерапия или в комбинации с гипотензивными препаратами) у пациентов с СД и нефропатией снижает риск удвоения исходной концентрации креатинина, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) или смерти. Результаты исследования продемонстрировали, что терапия лозартаном позволяет добиться выраженного нефропротективного эффекта у пациентов с СД и нефропатией, отдаляя наступление терминальной стадии заболевания почек.

В исследовании CALM [7] оценивалось влияние терапии кандесартаном в сравнении или в комбинации с лизиноприлом на уровень АД и микроальбуминурию у пациентов с АГ, СД 2 типа и альбуминурией. В исследование были включены 199 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет. Пациенты принимали кандесартан 16 мг в сутки или лизиноприл 20 мг в сутки. После периода «отмывки» (4 нед) пациенты получали монотерапию одним из препаратов, а затем еще 12 нед – монотерапию препаратом или их комбинированное назначение. Через 12 нед монотерапии оба препарата показали клинически и статистически значимое снижение АД. Применение кандесартана сопровождалось увеличением соотношения альбумин/креатинин на 30% (с 15 до 42%, $p < 0,001$), лизиноприла – на 46% (с 35 до 56%, $p < 0,001$). К 24 нед наблюдения комбинированная терапия кандесартан + лизиноприл привела к изменению соотношения альбумин/креатинин на 50% ($p < 0,001$) при еще более значимом снижении АД. Таким образом, применение кандесартана и лизиноприла, а особенно их комбинации,

позволяет эффективно влиять на уровень АД (что также было продемонстрировано в ранее представленных исследованиях), улучшать функцию почек у пациентов с АГ, СД и микроальбуминурией.

Изучению эффектов АРА по предупреждению развития СД были посвящены исследования IRMA-2 [8] и IDNT [9] – оба с ирбесартаном. В исследование IDNT были включены 1 715 пациентов с СД 2-го типа. Терапия – ирбесартан 300 мг, амлодипин 10 мг или плацебо. Конечные точки – смерть от всех причин, удвоение концентрации креатинина в крови и/или достижение терминальной стадии ХПН. Средняя длительность наблюдения – 36 месяцев. Результаты исследования: снижение риска развития композитной первичной точки на 23% в группе ирбесартана в сравнении с амлодипином и на 20% – в сравнении с плацебо, снижение риска удвоения концентрации креатинина в группе ирбесартана на 33% в сравнении с плацебо и на 37% – в сравнении с амлодипином. Кроме того, было достигнуто снижение частоты достижения терминальной стадии ХПН в группе ирбесартана на 23% в сравнении с другими группами. Прирост концентрации креатинина у пациентов, принимавших ирбесартан, происходил на 24% медленнее, чем в группе принимавших плацебо, и на 20% медленнее, чем в группе с амлодипином.

Исследование IRMA-2 – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению ренопротективного эффекта ирбесартана (150 и 300 мг/сут) у 590 пациентов с СД и микроальбуминурией. Конечные точки исследования: появление диабетической нефропатии, определяемой как стойкая альбуминурия более 200 мкг/мин, но не менее 30% от исходного значения. В результате исследования наступление конечной точки было отмечено у 5,2% пациентов, получавших 300 мг ирбесартана; 9,7% – 150 мг ирбесартана; 14,9% – плацебо.

В исследование ALPINE [10] были включены 392 пациента (средний возраст 55 лет, 48% мужчины), причем 370 из них гипотензивную терапию ранее не получали. Пациенты были рандомизированы в 2 группы лечения – гидрохлортиазид (ГХТД) + + атенолол или кандесартан + фелодипин. В ходе анализа результатов исследования было еще раз показано, что оба режима терапии эффективно снижают уровень АД (САД/ДАД) – на 23/13 мм рт. ст. в группе терапии ГХТД и 21/13 мм рт. ст. – в группе терапии кандесартаном, причем большинство пациентов в обеих группах получали комбинированную терапию. Однако терапия ГХТД привела к достоверному увеличению уровня глюкозы и инсулина в крови, в то время как в группе терапии кандесартаном этот показатель практически не изменился.

- **Выраженный и продолжительный (> 24 ч) антигипертензивный эффект**[1,2]
- **Единственный АРА, доказавший снижение смертности и частоты госпитализаций у пациентов с ХСН, независимо от базовой терапии**[3]

Препарат входит в список ДЛО[4]

Литература: **1.** Инструкция по применению препарата Атаканд; **2.** Lacourciere Y. et al. Am J Hypertens 1999; 12:1181-7; **3.** Pfeffer M.A. Lancet 2003; 362: 759-766; **4.** Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 18 сентября 2006 № 665.

119334 Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1
тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека

Регистрационный номер П №014373/01 от 16.01.2004

Именно поэтому в группе терапии ГХТД было выявлено восемь новых случаев СД, в сравнении с одним случаем в группе терапии кандесартаном ($p = 0,03$). Более того, через год наблюдения 18 пациентов группы ГХТД и только пять пациентов группы кандесартана имели признаки метаболического синдрома ($p < 0,001$). Также в результате терапии ГХТД в комбинации с атенололом было отмечено увеличение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, неблагоприятное изменение соотношения АпоВ/АпоА. Все это позволило исследователям прийти к выводу, что терапия, основанная на применении кандесартана в комбинации с фелодипином при сопоставимом с комбинацией ГХТД + атенолол снижении АД, предпочтительнее по влиянию на метаболический профиль у пациентов с АГ.

Применение АРА у пациентов с ИМ и инсультом

В исследование OPTIMAAL [11] по изучению эффективности и безопасности лозартана в сравнении с каптоприлом у больных с ИМ были включены пациенты ⩾ 50 лет, перенесшие ИМ и имеющие признаки сердечной недостаточности (СН) (КДР > 65 мм, ФВ < 40%). Пациенты были рандомизированы в две группы: прием каптоприла 50 мг 3 раза в сутки ($n = 2\,733$) или лозартана 50 мг в сутки ($n = 2\,744$). Средняя длительность наблюдения составила 2,7 года. В качестве первичной конечной точки фиксировались все случаи смерти, в качестве вторичной – случаи внезапной сердечной смерти или успешная реанимация. Другие конечные точки – частота развития фатального или нефатального ИМ, а также переносимость и безопасность препаратов. В результате исследования частота наступления конечных точек в группе больных с терапией лозартаном 50 мг/сут в сравнении с каптоприлом 150 мг/сут не различалась.

После завершения исследования OPTIMAAL большой интерес представляет анализ результатов исследования VALIANT [12]. Пациенты с острым ИМ (длительность заболевания от 0,5 до 10 дней) и клиническими или инструментальными признаками СН были рандомизированы в три группы активного лечения:

- прием каптоприла 50 мг 3 раза в сутки, 4 909 пациентов;
- прием вальсартана 160 мг 2 раза в сутки, 4 909 пациентов;
- прием каптоприла 50 мг 3 раза в сутки + вальсартана 80 мг 2 раза в сутки, 4 885 пациентов.

Средняя длительность наблюдения – 25 месяцев. Оценивались первичная точка – все случаи смерти; вторичная точка – сердечно-сосудистая смерть, ИМ или ХСН; другие точки – безопасность и переносимость.

Результаты исследования не явились сенсацией: не было получено достоверных различий во влиянии различных схем терапии на течение заболевания у пациентов, однако в группе комбинированной терапии достоверно чаще возникали различные нежелательные явления, такие как гипотония, часто являвшаяся причиной отмены исследуемого препарата.

Таким образом, исследования OPTIMAAL и VALIANT позволили установить, что применение АРА в лечении пациентов с острым ИМ также эффективно и безопасно, как и лечение иАПФ.

Не менее важной оставалась проблема влияния терапии АРА на риск развития ишемического инсульта головного мозга. Исследование LIFE продемонстрировало возможность АРА положительно влиять на данное состояние. Успех терапии АРА у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, подтвердили исследования MOSES [13] и SCOPE [14]. В исследование MOSES 1 352 пациента с АГ и церебральным событием (транзиторная ишемическая атака, ишемический или геморрагический инсульт) в последние 24 мес получали лечение нитрендипином (671 пациент) и эпросартаном (681 пациент) с целью снижения уровня АД и оценки влияния терапии на риск развития композитной конечной точки (все случаи смерти, любое сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие). Средняя длительность наблюдения за пациентами составила 2,5 года (от 2 до 9 лет). В итоге при практически одинаковом снижении уровней САД и ДАД терапия эпросартаном позволила снизить риск развития первичной конечной точки на 21% ($p = 0,014$), цереброваскулярных проявлений болезни – на 25%!

В исследовании SCOPE тестировалась гипотеза влияния гипотензивной терапии кандесартаном на прогноз пациентов с АГ и их когнитивную функцию. Наблюдение в течение 3,7 лет за 4 964 пациентами (2 477 принимали кандесартан, 2 460 – плацебо) показало, что такой режим терапии позволяет достигнуть снижения риска развития нефатального инсульта на 28% ($p = 0,04$) или любого инсульта на 24% ($p = 0,056$).

Применение АРА у пациентов с ХСН

Первым открытым изучением эффективности и безопасности АРА у больных с ХСН стало исследование ELITE [15]. В исследование были включены 722 пациента 65 лет и старше с ХСН II–IV функци-

онального класса (ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ < 40%. Первичной конечной точкой исследования было изучение динамики уровня креатинина крови при приеме 150 мг/сут каптоприла и 50 мг/сут лозартана, вторичной – оценка риска наступления смерти плюс госпитализация по причине прогрессии ХСН. Изучались также общая летальность, число госпитализаций по причине ХСН, число госпитализаций по причине ИМ или нестабильной стенокардии, изменение в результате лечения ФК.

В течение 48 нед 352 пациента принимали лозартан, 370 – каптоприл. Результаты исследования подарили надежду на скорое пришествие нового высокоэффективного класса препаратов в лечении ХСН. Ожидалось, что АРА превзойдут иАПФ по эффективности и безопасности применения у пациентов с ХСН: в обеих группах сравнения не было обнаружено различий по частоте возникновения первичной конечной точки, динамике ХСН, частоте госпитализаций по причине ИМ и НС, но было продемонстрировано, что в группе лозартана риск смерти от любой причины был на 46% ($p = 0,035$) ниже в сравнении с таковым у пациентов, принимавших каптоприл. Соответственно, было проиллюстрировано снижение на 32% ($p = 0,075$) риска развития вторичной конечной точки – «все случаи смерти + госпитализация по причине прогрессии ХСН».

В 1997 г. казалось, что эра иАПФ заканчивается и начинается эра новых перспективных препаратов – АРА. Воодушевленные результатами исследования ELITE ученые приступили к проведению исследования ELITE-2 [16]. Были рандомизированы 3 152 пациента 60 лет и старше, страдающих ХСН II–IV ФК по NYHA любой этиологии и ФВ менее 40%. Первичной конечной точкой была летальность от всех причин, вторичной – внезапная смерть и успешная реанимация. Изучались также переносимость и безопасность применения лекарственных препаратов. В течение в среднем 1,5 лет (555 дней) 1 578 пациентов принимали лозартан в целевой дозе 50 мг в сутки, 1 574 – каптоприл в целевой дозе 50 мг 3 раза в сутки.

Результаты были неожиданными – не было получено достоверных различий в частоте наступления ни одной из конечных точек исследования! Анализ выживаемости в подгруппах также продемонстрировал, что применение иАПФ каптоприла в дозе 150 мг в сутки предпочтительнее, чем применение лозартана в дозе 50 мг в сутки, а комбинация иАПФ + β-адреноблокатор достоверно лучше, чем комбинация лозартан + β-адреноблокатор. Однако оба исследования показали, что лозартан достоверно лучше переносится больными. В частности, ниже частота отмены препарата, а также частота возникновения на фоне его приема побочных эффектов.

Примерно в то же время было выполнено исследование Val-HeFT [17]. В данном исследовании 5 010 пациентам старше 18 лет с клинической картиной ХСН II–IV ФК по NYHA, находящимся на стандартной терапии ХСН, включавшей иАПФ, диуретики, дигоксин и β-блокаторы, была предложена терапия вальсартаном 160 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо. В ходе исследования в качестве первичных конечных точек учитывались все случаи госпитализации и смерти, а также динамика течения ХСН (динамика ФК и признаки ХСН), динамика ремоделирования ЛЖ и качество жизни в качестве вторичных точек исследования.

В результате исследования достоверных различий в показателе общей летальности между группами пациентов, получавших вальсартан и плацебо, получено не было. Однако было отмечено снижение риска смерти и госпитализаций от всех причин на 13% в группе вальсартана в сравнении с плацебо, а также на 27% снижение риска госпитализации по причине прогрессии ХСН. Достоверно эффективнее был вальсартан и при оценке качества жизни, ФВ ЛЖ, динамики ФК ХСН, динамики концентраций нейрогормонов. Наиболее выраженными эти изменения были в подгруппах пациентов, не принимавших иАПФ.

Тем не менее окончательно место АРА в лечении пациентов с ХСН определило знаковое исследование – программа CHARM. По сути это была попытка оценить эффективность и безопасность АРА на примере кандесартана сразу во всех группах пациентов с ХСН – имеющих:

- непереносимость иАПФ (CHARM-Alternative);
- сохранную систолическую функцию ЛЖ – ФВ более 40% (CHARM – Preserved);
- предшествующую терапию иАПФ (CHARM Added).

Общие результаты применения кандесартана у больных с признаками ХСН отражены в отчете CHARM Overall [18–20].

В программу CHARM был включен 7 601 пациент (3 803 пациентов в группе кандесартана и 3 796 пациентов в группе плацебо). Средняя продолжительность наблюдения составила 38 месяцев. Было доказано, что применение кандесартана в сравнении с плацебо достоверно снижает как общий показатель летальности, так и иные комбинированные показатели (*таблицы 1–4*). Кроме того, в группе кандесартана была отмечена достоверно меньшая частота возникновения новых случаев СД.

Таблица 1

Программа CHARM Overall

	Кандесартан	Плацебо	*p*
Первичная конечная точка			
Смерть от всех причин	886 (23%)	945 (25%)	0,032
Вторичные конечные точки			
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН	1150 (30%)	1310 (35%)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	691 (18%)	769 (20%)	0,006
Госпитализация по поводу ХСН	757 (20%)	918 (24%)	<0,001
Смерть от ССЗ, госпитализация по поводу ХСН, ИМ	1213 (32%)	1369 (36%)	<0,001
Смерть от ССЗ, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта	1269 (33%)	1420 (37%)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта, реваскуляризации	1404 (37%)	1549 (41%)	<0,001

Таблица 2

Программа CHARM Alternative

	Кандесартан	Плацебо	*P*
Первичная конечная точка			
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН	334 (33%)	406 (40%)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	219 (22%)	252 (25%)	0,02
Госпитализация по поводу ХСН	207 (20%)	286 (28%)	<0,001
Вторичные конечные точки			
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ	353 (35%)	420 (41%)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта	369 (36%)	432 (43%)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта, реваскуляризации	396 (39%)	456 (45%)	<0,001

Таблица 3

Программа CHARM Added

	Кандесартан	Плацебо	*P*
Первичная конечная точка			
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН	483 (38%)	538 (42%)	0,01
Сердечно-сосудистая смерть	302 (24%)	347 (27%)	0,021
Госпитализация по поводу ХСН	309 (24%)	356 (28%)	<0,018
Вторичные конечные точки			
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ	495 (39%)	550 (43%)	0,007
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта	512 (40%)	559 (44%)	0,015
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта, реваскуляризации	548 (43%)	596 (47%)	0,018

Все это позволило прийти к выводам, что применение кандесартана улучшает течение ХСН у больных со сниженной ФВ (снижение риска смерти на 15% в комбинации), не влияет на риск летального исхода заболевания, но достоверно снижает число госпитализаций у пациентов с сохраненной ФВ. Кроме того, кандесартан можно назначать в дополнение к иАПФ,

Таблица 4

Программа CHARM Preserved

	Кандесартан	Плацебо	*P*
Первичная конечная точка			
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН	333 (22%)	366 (24%)	0,051
Сердечно-сосудистая смерть	170 (11%)	170 (11%)	0,635
Госпитализация по поводу ХСН	241 (16%)	276 (18%)	0,047
Вторичные конечные точки			
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ	365 (24%)	399 (26%)	0,051
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта	388 (26%)	429 (28%)	0,037
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, ИМ, инсульта, реваскуляризации	460 (30%)	497 (33%)	0,130

спиронолактону и β-блокаторам у больных со сниженной ФВ.

Итак, проведенные исследования показали, что применение АРА в лечении ХСН не менее эффективно и более безопасно, чем лечение с использованием иАПФ. По результатам исследований были сформулированы выводы, определившие место АРА в лечении ХСН: АРА абсолютно показаны пациентам с ХСН при невозможности назначения иАПФ. Таким образом, АРА – препараты выбора в лечении ХСН.

Таким образом, применение АРА позволяет эффективно снижать уровень АД у всех пациентов с артериальной гипертонией. Антагонисты АТ1 рецепторов обладают мощным органопротективным эффектом, что позволяет добиться регрессии гипертрофии ЛЖ, предотвращения, замедления и регресса проявлений нефропатии и отсрочить наступление терминальной стадии ХПН, в том числе и у пациентов с СД. Представитель данного класса препаратов – кандесартан, может быть использован не только для лечения артериальной гипертонии, но и для снижения риска ее развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr., Roccella E.J. 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.
2. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M., Weber M.A., Michelson E.L., Kaciroti N., Black H.R., Grimm R.H. Jr., Messerli F.H., Oparil S., Schork M.A. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354(16):1685–97.
3. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359(9311): 995–1003.
4. Gradman A.H., Lewin A., Bowling B.T., Tonkon M., Deedwania P.C., Kezer A.E., Hardison J.D., Cushing D.J., Michelson E.L. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan Versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. Heart Dis 1999; 1(2): 52–7.
5. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363(9426): 2022–31.
6. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Grunfeld J.P., Keane W.F., Kurokawa K., McGill J.B., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Ribeiro A.B., Schluchter M.D., Snavely D., Zhang Z., Simpson R., Ramjit D., Shahinfar S. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1(4): 328–35.
7. Mogensen C.E. Neldam S., Tikkanen I., Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000; 321(7274): 1440–4.

8. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345(12): 870–8.
9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., Ritz E., Atkins R.C., Rohde R., Raz I. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345(12): 851–60.
10. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., Carlberg B., Svensson A., Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003; 21(8): 1563–74.
11. Dickstein K., Kjekshus J. and the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002; 360: 752–60.
12. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Køber L., Maggioni A.P., Solomon S.D., Swedberg K., Van de Werf F., White H., Leimberger J.D., Henis M., Edwards S., Zelenkofske S., Sellers M.A., Califf R.M.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349(20): 1893–906.
13. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., Hammersen F., Plate K., Berger J., Zidek W., Dominiak P., Diener H.C. MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36 (6): 1218–26.
14. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003; 21(5): 875–86.
15. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., Meurers G., Cowley A.J., Thomas I., Deedwania P.C., Ney D.E., Snavely D.B., Chang P.I. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349(9054): 747–52.
16. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., Martinez F.A., Dickstein K., Camm A.J., Konstam M.A., Riegger G., Klinger G.H., Neaton J., Sharma D., Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355(9215): 1582–7.
17. Cohn J.N., Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345(23): 1667–75.
18. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J., Yusuf S., Pocock S.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362(9386): 759–66.
19. McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M., Swedberg K., Granger C., Yusuf S., Held P., Michelson E., Olofsson B. CHARM committees and investigators. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail. 2003; 5(3): 261–70.
20. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362(9386): 777–81.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) – клинико-патологическое понятие, представленное спектром морфологических изменений печени, включающих стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. НЖБП часто сочетается с такими проявлениями метаболического синдрома (МС), как абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипертриглицеридемия. Это подтверждает мнение о том, что НЖБП может быть печеночным проявлением МС и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В статье освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, прогноза и лечения НЖБП, а также отражены данные собственного исследования по оценке метаболических эффектов α-липоевой кислоты у женщин, страдающих НЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, α-липоевая кислота.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinicopathological term that represents morphological spectrum of liver lesions including steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and cirrhosis and occurs in those who do not consume alcohol in amounts generally considered to be harmful to the liver. NAFLD is frequently associated with many feartures of metabolic syndrome (MS) (abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus, and hypertriglyceridemia). This strongly supports the notion that NAFLD may be the hepatic manifestation of MS and risk factor for cardiovasclar disease. This review presents the data on epidemiology, pathogenesis, prognosis and treatment of NAFLD. Metabolic effects of α-lipoic acid in women with NAFLD are estimated in our study, results of which are shown in this article.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, α-lipoic acid.

С.Н.Мехтиев, В.Б.Гриневич, Ю.А.Кравчук, А.В.Бращенкова

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Мехтиев Сабир Насрединович, *д.м.н., профессор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2, Военно-медицинской академия им. С.М.Кирова*

Адрес: *195257 Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одной из основных причин нарушения функционального состояния печени в виде хронических синдромов цитолиза и холестаза, не связанных с вирусным, аутоиммунным и алкогольным поражением. Пристальный научно-практический интерес к проблеме НЖБП обусловлен рядом причин. Одной из них являются результаты нескольких исследований, опровергающих высказанное ранее утверждение о доброкачественном течении заболевания. Выявление НЖБП связано с более высоким риском летального исхода не только от осложнений тяжелых форм заболевания в виде печеночной недостаточности, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и развития гепатоцеллюлярной карциномы, но и с угрозой возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), способных привести к инвалидизации и смерти пациента. Высокий риск ССЗ у больных НЖБП укладывается в рамки общепризнанного мнения о том, что НЖБП представляет один из компонентов метаболического синдрома (МС), клиническая значимость которого заключается в значительном ускорении развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов. Другой не менее важной причиной интереса к НЖБП можно назвать отсутствие общепринятых стандартов диагностики и лечения этой нозологической формы.

Эпидемиология

По определению Американской ассоциации гастроэнтерологов, НЖБП представляет спектр гистологических изменений, включающих жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатогепатит с фиброзом и цирроз печени, общей характеристикой которых является отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах (менее 20–40 г этанола в сутки) [1].

Истинная распространенность НЖБП в популяции неизвестна, поскольку в большинстве исследований для верификации диагноза использовались визуализационные методы – ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) и биохимическая оценка функционального состояния печени. Те же исследования, где подтверждение диагноза осуществлялось на основании данных пункционной биопсии печени, как правило, проводились в определенных субпопуляциях – пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением.

По приблизительным оценкам, распространенность НЖБП колеблется от 10 до 40%, тогда как частота НАСГ составляет 2–4% [2–6]. Максимальный риск развития НЖБП отмечен в группе лиц с МС – это пациенты с СД 2 типа, ожирением и гипертриглицеридемией. Частота НЖБП у больных СД 2 типа и ожирением варьирует от 70 до 100% по данным различных исследований. При этом СД 2 типа или НТГ были отмечены у 10–75%, ожирение – 30–100%, гипертриглицеридемия – у 20–92% пациентов с НЖБП [1–9]. Само по себе сочетание диабета и избыточной массы тела повышает риск развития НЖБП. Так, среди лиц с ожирением и СД 2 типа стеатоз печени обнаруживается у 100% пациентов, у 50% – выявляется стеатогепатит, а у 19% – цирроз печени [7].

Несмотря на то, что крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов чаще выявляется при СД 2 типа и ожирении, у здоровых людей также могут обнаруживаться признаки НЖБП. Например, в США у 20% молодых лиц, рассматриваемых в качестве потенциальных доноров для трансплантации печени, были выявлены признаки НЖБП, а при проведении аутопсии жертв автокатастроф НАСГ обнаруживался у 2,7% человек с нормальным весом [1].

НЖБП встречается во всех возрастных группах, в том числе у 3% детей с нормальной массой тела и 23–53% детей с ожирением [1, 2, 7]. Но чаще всего НЖБП выявляется в возрасте 40–60 лет [1, 7–9]. В большинстве исследований было отмечено, что среди пациентов с НЖБП преобладают женщины – 53–85% [4, 5, 8–10]. Однако до сих пор неясно, что способствует большему распространению НЖБП среди женщин – гормональный фон или более высокая частота ожирения. В ряде работ НЖБП с одинаковой частотой обнаруживалась у мужчин и женщин (–50%) [3, 11].

Этиология

Развитие НЖБП может носить первичный характер и быть следствием синдрома инсулинорезистентности (ИР), как и другие компоненты МС. Тем не менее стоит отметить возможность возникновения стеатоза и воспалительно-деструктивных изменений печени, характерных для НЖБП, под воздействием ряда факторов, к которым может быть отнесен прием некоторых лекарственных препаратов (амиодарон, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, дилтиазем, нифедипин, метотрексат, тамоксифен, пергексилена малеат, аспирин) и экзогенных гепатотоксинов (органические растворители, фосфор, ядовитые грибы). Кроме того, причиной развития НЖБП может быть быстрое снижение массы тела вследствие голодания и после таких хирургических вмешательств, как гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тощей кишки. К другим факторам, способствующим появлению НЖБП, могут быть отнесены такие заболевания, как липодистрофия, абеталипопротеинемия, болезнь Вебера-Крисчена, синдром избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке, СПИД [3–7].

Патогенез

Существующая модель патогенеза НЖБП, предложенная в 1998 году, до сих пор остается актуальной и включает два основных этапа-«толчка» [12]. «Первый толчок» связан с синдромом ИР и развитием жирового гепатоза (*схема 1*). «Вторым толчком» является окислительный стресс, индуцируемый на фоне стеатоза рядом биологически активных веществ, таких как свободные жирные кислоты (СЖК), фактор некроза опухоли (ФНО) α, лептин и др. [12]. Образовавшиеся в результате окислительного стресса реактивные фракции кислорода индуцируют перекисное окисление липидов клеточных мембран, дегенерацию и некроз гепатоцитов, клеточный апоптоз, экспрессию провоспалительных цитокинов, активацию звездчатых клеток с последующим развитием воспаления и фиброза в ткани печени [7, 13]. Запуск воспалительных реакций осуществляется через активацию фактора транскрипции NF-kB (ядерный транскрипционный фактор kB), который отвечает за экспрессию генов целого ряда провоспалительных факторов (интерлейкины (ИЛ)-2, -6, -8, внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM 1), цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов и др.) и ферментов (липоксигеназа, циклооксигеназа, индуцируемая NO-синтаза) [7, 12, 13]. При этом воспаление становится дополнительным источником свободных радикалов в печени, усиливая окислительный стресс и способствуя развитию фиброзных изменений [12].

Одной из возможных причин, способствующих

Схема 1. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени

Примечание.
ТГ– триглицериды, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, СЖК – свободные жирные кислоты.

развитию воспаления при НАСГ, является эндотоксинемия, связанная с дисбиозом кишечника. Развитие этого заболевания характеризуется увеличением выработки ИЛ-6, -8 и ФНО α, повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [14].

Важной особенностью патогенеза НАСГ у женщин считается тот факт, что развитие заболевания происходит на эстрогеновом фоне. Это способствует снижению порога чувствительности звездчатых клеток печени и увеличивает вероятность их перехода в активированное состояние – миофибробластоподобные клетки, которые под воздействием различных факторов увеличивают синтез коллагена и внеклеточного белкового матрикса, что способствует развитию фиброза в печени. Поэтому женщины наиболее подвержены риску формирования развернутых форм заболевания – НАСГ и НАСГ с фиброзом.

Клиника и диагностика НЖБП

Как правило, для НЖБП характерно бессимптомное течение. Жалобы, предъявляемые пациентами, неспецифичны. Наиболее частыми симптомами при НЖБП являются астения, неопределенный дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Появление кожного зуда, анорексии, диспепсического синдрома наряду с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии свидетельствуют о тяжелой степени НАСГ [35]. Развитие цирроза печени характеризуется появлением желтухи, асцита, печеночной энцефалопатии [1, 4].

При объективном осмотре пациентов с НЖБП обращают на себя внимание гепатомегалия, которая встречается у 50–75% больных, и спленомегалия, выявляемая у 25% больных [1, 2, 4, 5, 7]. Ожирение или избыточная масса тела отмечена у 30–100% пациентов с НАСГ [3, 6, 8, 9].

При лабораторном исследовании выявляются следующие характерные для НЖБП изменения:

- повышение активности АЛТ, АСТ не более чем в 4–5 раз отмечено у 50–90% больных, индекс АСТ/АЛТ не более 2, чаще повышена активность АЛТ [1, 7];
- повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) не более чем у 50% больных [1, 4, 7];
- гипертриглицеридемия у 20–92% больных [5–9];
- гипергликемия (нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа) у 30–50% больных [1–3, 7–9];
- обнаружение антинуклеарных антител у 10–25% больных [7];

● гипоальбуминемия, повышение билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с крайней степенью НАСГ [4, 7];

● нарушение метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки) [3, 15].

Инструментальные методы (УЗИ, КТ, МРТ) дают возможность верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. УЗИ является самым недорогим инструментальным методом диагностики стеатоза печени.

Вместе с тем визуализационные методы диагностики при всей своей информативности не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень НАСГ и стадию фиброза печени [16, 17]. Поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии. Значение пункционной биопсии печени в клинической практике неоднозначно. С одной стороны, только биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, исключить другие причины поражения печени. Однако стоимость метода и риски, связанные с его применением, сдерживают активное внедрение пункционной биопсии в практику [1, 3, 4, 14].

Проведение пункционной биопсии печени у больных с подозрением на НЖБП и особенно НАСГ может быть рекомендовано пациентам:

● в возрасте старше 45 лет с хроническим синдромом цитолиза неустановленной этиологии;

● с хроническим синдромом цитолиза неустановленной этиологии и, по крайней мере, с двумя проявлениями МС независимо от возраста [14].

Морфологическая картина печени

Понятие НЖБП объединяет спектр морфологических изменений печени, каждое из которых имеет свои характерные черты. Основными морфологическими критериями НЖБП являются:

● крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки;

● баллонная дистрофия гепатоцитов;

● мягкое лобулярное воспаление, представленное преимущественно полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами;

● перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса [3, 7, 10, 18].

Помимо основных признаков, при НЖБП могут обнаруживаться гликогеноз ядер 1-й зоны, липогранулемы в дольках, ацидофильные тельца или PAS-позитивные глобулы в клетках Купфера, жировые кисты, тельца Маллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3-й зоне ацинуса, отложения железа в гепатоцитах 1-й зоны или рассеянные вдоль синусоид, мегамитохондрии в гепатоцитах. Нехарактерными для НЖБП являются мелкокапельный стеатоз, вено-окклюзионные повреждения, флебосклероз, перивенулярный фиброз, преобладание портального воспаления или фиброза, острый или хронический холестаз [18].

Естественное течение НЖБП

Ранее принято было считать, что НЖБП протекает доброкачественно. Однако последние исследования показали, что пациенты с НЖБП имеют более высокий риск летального исхода, чем в общей популяции, что обусловлено прогрессированием поражения печени и развитием ССЗ [5, 19]. По данным одного из исследований, ССЗ занимают второе место как причина летального исхода у больных НЖБП, не уступая по значимости таким осложнениям, как печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома [19].

Высокий риск развития ССЗ у пациентов с НЖБП подтверждается результатами ряда исследований, указывающих на большую выраженность у больных НЖБП субклинических признаков атеросклероза. Одним из таких показателей является толщина интимы (ТИ) сонной артерии, достоверное увеличение которой было обнаружено у больных НЖБП по сравнению с группой здоровых лиц [20–22]. При этом у пациентов с НАСГ увеличение ТИ сонной артерии было более выраженным, чем у больных НЖБП без воспалительно-деструктивных изменений, и, что более важно, гистологическая степень НЖБП влияла на ТИ сонной артерии независимо от таких классических факторов риска атеросклероза, как ИР и компоненты МС [23]. Среднее значение ТИ в проведенном исследовании составило 1,14 мм, тогда как ранее было установлено, что низкий риск развития ССЗ наблюдается при значении ТИ сонной артерии не более 0,86 мм [23, 24]. Полученные данные подтверждаются также популяционным исследованием, продемонстрировавшим у больных НЖБП более высокую встречаемость атеросклеротических бляшек в сонной артерии, чем в группе здоровых [25].

Другим субклиническим признаком атеросклероза, обнаруженным у пациентов с НЖБП, стало выявление эндотелиальной дисфункции. Ряд исследований продемонстрировали значимое снижение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных НЖБП как с СД 2 типа, так и без него. При этом снижение данного показателя коррелировало со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста пациентов, выраженности ИР и других компонентов МС [26, 27].

У больных НЖБП по сравнению со здоровыми лицами было также отмечено уменьшение концентрации адипонектина плазмы, что по данным многих проспективных исследований является ранним предиктором ССЗ и МС [28].

Тем не менее факторы, способствующие прогрессированию НЖБП с развитием гепатита и цирроза печени, требуют уточнения. В качестве предикторов прогрессирования заболевания выступают возраст старше 45 лет, женский пол, ожирение, СД 2 типа. Так, в двух исследованиях были проанализированы результаты обследования 187 человек с криптогенным циррозом печени: 73% из этой группы страдали одновременно ожирением и СД 2 типа, а 70% составили женщины [29, 30].

Возраст является не менее важным фактором риска: так, по данным P.Angulo и соавт., фиброз печени развивается лишь у 4% больных моложе 45 лет, а у пациентов с нормальной массой тела моложе 45 лет не было зарегистрировано ни одного подобного случая [30]. Анализ историй болезней 105 пациентов, подвергнувшихся пункционной биопсии, выявил такие факторы риска развития НАСГ, как системная артериальная гипертензия, высокий индекс ИР, повышенная активность АЛТ. Сочетание двух или трех указанных критериев позволяет прогнозировать прогрессирование НЖБП с формированием НАСГ (чувствительность и специфичность при этом составляют 80 и 89%, соответственно) [31].

В другом исследовании были установлены следующие предикторы формирования септального фиброза у больных НЖБП: индекс массы тела 28 кг/м^2 и более, возраст старше 50 лет, увеличение активности АЛТ более чем в два раза, уровень триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л. Выявление менее двух критериев позволило со стопроцентной уверенностью исключить возможное развитие фиброза и цирроза печени [32].

Лечение НЖБП

В настоящее время все лечебные мероприятия, используемые в терапии больных НЖБП, можно разделить в зависимости от патогенеза заболевания.

1. Терапия синдрома ИР (МС):
   - снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
   - повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
   - снижение уровня ТГ (фибраты, статины);
   - снижение концентрации ФНО α (пентоксифиллин) [33].
2. Терапия окислительного стресса:
   - антиоксиданты и гепатопротекторы (витамин Е, силимарин, бетаин, N-ацетилцистеин, урсодеоксихолевая кислота, α-липоевая кислота).
3. Коррекция микробиоценоза кишечника.
4. Трансплантация печени.

Снижение массы тела. Снижение массы тела оказывает положительный эффект на течение НЖБП, так как приводит к уменьшению ИР, увеличивает интенсивность утилизации глюкозы клетками, ингибирует окисление липидов. Снижение массы тела только на 5–10% уже приводит к уменьшению гепатоспленомегалии, симптомов НЖБП и активности АЛТ, АСТ и, как правило, коррелирует с уменьшением стеатоза печени [9, 14, 34, 35]. Однако стоит помнить, что быстрая потеря веса может привести к развитию «острого» НАСГ с формированием портального фиброза, центральных некрозов на фоне значительного повышения воспалительной активности за счет увеличения поступления СЖК в печень [9, 36].

Проблема снижения массы тела особенно актуальна после проведения хирургического лечения (гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тощей кишки) у пациентов с НЖБП и ожирением. Это связано с тем, что после подобных оперативных вмешательств вероятность слишком быстрой потери веса, способствующей прогрессированию НАСГ с формированием цирроза и печеночной недостаточности, очень высока. Наиболее опасным с точки зрения развития «острого» НАСГ считается метод еюноилеального шунтирования [9, 37]. Поэтому в настоящее время у пациентов с резко выраженным ожирением (ИМТ более 40 кг/м^2) предпочтение отдается методу гастропластики и лапароскопическому бандажированию желудка [37, 38]. Доказано, что для больных ожирением и НЖБП безопасным и эффективным является снижение массы тела на 500 г в неделю для детей и на 1 600 г в неделю – для взрослых [36].

В настоящее время активно обсуждается использование в лечении НЖБП и ожирения препаратов, которые применяются в медицине для сни-

жения веса. Одним из таких лекарственных средств является орлистат – селективный ингибитор желудочной и панкреатической липазы, назначение которого у больных НАСГ и ожирением в течение 6 мес было связано с достоверным уменьшением воспаления и фиброза, а также приводило к снижению показателей цитолитического синдрома и уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и ТГ [39].

Физическая активность. Обязательным условием лечения больных НЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину, при этом увеличивает поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым обеспечивается уменьшение ИР. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3 раз в неделю, общей продолжительностью 8–10 часов. Однако не у всех пациентов физическая нагрузка приводит к уменьшению массы тела и улучшению показателей липидного обмена. Поэтому сочетание гипокалорийной диеты и физической нагрузки у больных НЖБП является не только базисной терапией заболевания, но и важным диагностическим фактором. Так, при отсутствии нормализации воспалительных изменений в печени на фоне соблюдения диетических рекомендаций и активного образа жизни необходимо дифференцировать другие заболевания печени [1].

Для больных СД 2 типа и НЖБП важным остается хороший метаболический контроль (оптимальными считаются нормальные уровни гликемии натощак и после еды).

Лекарственная терапия. Для уменьшения ИР у пациентов с НЖБП могут быть использованы препараты, широко применяемые в диабетологии для лечения СД 2 типа. Одним из таких средств является метформин. Его положительные эффекты на состояние печени обусловлены следующими механизмами действия:

- уменьшение продукции глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и окисления липидов и СЖК;
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину на 18–50% путем усиления связывания инсулина с рецепторами, нормализации активности тирозинкиназы, увеличение интенсивности транспорта глюкозы белками-переносчиками GLUT-1 и GLUT-4;
- анорексигенный эффект периферического типа;
- снижение концентрации ТГ в плазме;
- подавление липолиза в жировой ткани;
- подавление экспрессии ФНО α в печени [40].

В двух исследованиях назначение метформина в суточной дозе 1 500 мг больным с НАСГ в течение 4–6 мес привело к снижению массы тела, нормализации активности трансаминаз, уменьшению размеров печени, снижению концентраций в крови ТГ и холестерина. Эти результаты были связаны с уменьшением явлений ИР у наблюдаемых пациентов [41, 42]. Назначение метформина в суточной дозе 1 000 мг на протяжении 24 недель приводило к снижению показателей цитолитического синдрома, индекса ИР (HOMA) и уменьшению стеатоза печени по данным МРТ [43]. Тем не менее не существует единого мнения о влиянии метформина на морфологические изменения в печени у пациентов с НЖБП, поскольку не во всех исследованиях были получены данные, подтверждающие положительное действие метформина на показатели воспаления и фиброза [15]. Анализ работ по изучению эффективности метформина у больных НЖБП, проведенных до настоящего времени, показал, что полученных в них данных недостаточно для стандартизации назначения метформина в качестве одного из базисных препаратов в лечении НЖБП. Поэтому необходимо проведение крупных рандомизированных исследований с включением группы плацебо и адекватными методами контроля эффективности препарата, в частности, проведением гепатобиопсии [41]. Кроме этого, метформин не рекомендуется применять у пациентов с выраженной НЖБП, протекающей с синдромом печеночной недостаточности из-за риска развития лактат ацидоза [44]. Наблюдались также случаи идиосинкразической гепатотоксичности метформина с развитием острого гепатита на фоне его приема [41].

Вторая группа лекарственных средств, влияющих на ИР у пациентов с НАСГ, представлена тиазолидиндионами (пиоглитазон, розиглитазон). Эти препараты, действуя через ядерные PPARγ, изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что в присутствии эндогенного инсулина приводит к повышению захвата глюкозы периферическими тканями, снижению интенсивности глюконеогенеза в печени, уменьшению липолиза, снижению концентрации в плазме крови ТГ и СЖК. Активация PPARγ в звездчатых клетках печени тормозит синтез коллагена и фиброгенез *in vitro* и *in vivo* [45]. Таким образом, агонисты PPARγ могут найти применение в лечении НЖБП благодаря своим механизмам действия. Есть сообщения об улучшении биохимических показателей крови, уменьшении воспаления и стеа-

тоза в печени у пациентов с НАСГ, принимавших в тиазолидиндионы в течение 3–12 мес [14, 41, 46]. Но в целом вопрос применения этой группы препаратов у больных НЖБП требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая патогенез заболевания, у пациентов с НЖБП может оказаться эффективным применение гиполипидемических средств, снижающих уровень ТГ. К таким препаратам относятся в первую очередь фибраты. Однако не существует общепринятого мнения в отношении их применения у пациентов с НЖБП. В проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании были отмечены снижение уровня ТГ, нормализация биохимических показателей крови у пациентов с НАСГ, принимавших гемофиброзил в течение 4 нед [47]. В другой работе была продемонстрирована неэффективность клофибрата [48]. Несмотря на кажущуюся безопасность этих препаратов, не следует забывать о возможности развития фибрат-индуцированного гепатита. Есть данные о применении у больных НАСГ статинов, в частности, аторвастатина. Его назначение пациентам с НАСГ и дислипидемией в дозе 10 мг в сутки в течение 38 недель было связано с достоверным снижением активности АЛТ, ГГТП, уровней общего холестерина и ТГ, а также с гистологическим уменьшением степени стеатоза. При этом не было получено положительной динамики воспалительных изменений и фиброза [49].

Назначение антиоксидантов у больных НЖБП оправдано наличием такого важного патогенетического звена в развитии НАСГ, как окислительный стресс, однако имеющихся данных недостаточно для того, чтобы оценить эффективность того или иного препарата.

Витамин Е является мощным антиоксидантом с широким спектром действия, включающим профилактику избыточного перекисного окисления липидов, подавление экспрессии клетками Купфера и моноцитами ряда цитокинов, уменьшение содержания коллагена α1 в печени, снижение ИР [50, 51]. Так, прием витамина Е у больных НАСГ в дозе 800 ед в сутки на протяжении 24 нед приводил к нормализации активности АЛТ, АСТ, снижению индекса ИР. У 7 из 11 пациентов с НАСГ при проведении повторной пункционной биопсии было отмечено уменьшение активности воспаления и стадии фиброза [52].

Применение при НЖБП 13–15 мг/кг/сут в течение года урсодеоксихолевой кислоты, обладающей цитопротективным, иммуномодулирующим и антиапоптозным эффектами, оказало положитель-

ное влияние на биохимические показатели и стеатоз, но ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения [48].

Мощным антиоксидантом, способствующим нормализации метаболических процессов в печени, считается также и α-липоевая кислота (α-ЛК). К эффектам, связанным с применением α-ЛК, относятся:

- повышение содержания детоксицирующих субстанций в гепатоците (глутатион, цистеин);
- подавление перекисного окисления липидов;
- восстановление структур и функций мембран гепатоцитов;
- повышение окисления жирных кислот и ацетата (предупреждение развития стеатоза гепатоцитов);
- противовоспалительный эффект – снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- антифибротический эффект;
- желчегонный эффект [53].

Кроме этого, применение α-ЛК у пациентов с НЖБП оправдано ее влиянием на жировой и углеводный виды обменов, что обусловлено торможением синтеза холестерина, подавлением высвобождения СЖК из жировой ткани и ускорением их окисления, а также усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы, повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [53]. Но работ, оценивающих эффективность применения α-ЛК у больных НЖБП, до настоящего времени не проводилось.

Исследование, выполненное в США, показало, что НЖБП становится причиной трансплантации печени в 3% случаев. При проведении ретроспективного анализа в одной из клиник, где осуществляется трансплантация печени, было установлено, что из 546 трансплантаций печени только 2,9% операций было выполнено по поводу прогрессирующего НАСГ [54]. Однако ряд исследований продемонстрировали, что у 60% больных НАСГ, перенесших трансплантацию печени, развивается посттрансплантационный стеатоз, у 33% – стеатогепатит и у 12,5% – цирроз, тогда как у пациентов с другими заболеваниями печени подобные изменения регистрируются только в 5–15% случаев. Примерно у трети больных рецидив НАСГ с формированием фиброза развивается в течение года после трансплантации печени [54, 55].

Отсутствие однозначных данных по вопросу применения того или иного препарата в лечении НАСГ открывает возможность поиска новых лекарственных средств, а также требует разработки стандартов диагностики и лечения этого заболевания для практической медицины.

Результаты собственного исследования. В исследование включено 29 женщин с СД 2 типа и НАСГ, средний возраст составил 57,6 ± 0,6 года. Диагноз заболевания был подтвержден результатами пункционной биопсии. Адекватный метаболический контроль (гликозилированный гемоглобин менее 6,5%) был достигнут диетой и приемом метформина (Сиофор, Берлин-Хеми/Менарини) в индивидуально подобранной до начала исследования дозировке. Всем пациентам к основной терапии добавлялась α-ЛК (Берлитион®, Берлин-Хеми/Менарини): по 600 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем – пероральный прием препарата в суточной дозе 600 мг однократно в течение 6 мес. Период наблюдения за больными составил 6 мес с проведением контрольных клинико-лабораторных и инструментальных исследований через 90 и 180 дней.

В результате проведенного лечения у большинства пациентов уже к 90 дню наблюдения отмечался регресс клинических проявлений НАСГ, а к моменту окончания терапии в большинстве наблюдений отсутствовали клинические проявления болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов, практически полностью купировалась гепатомегалия (*табл. 1*). Кроме того, на 90 день приема препарата отмечалось снижение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и уровня общего билирубина. Положительная динамика в изменении биохимических показателей сохранялась и к 180 дню исследования (*табл. 2*).

Не менее важной для пациентов с СД 2 типа явилась положительная динамика показателей уг-

Таблица 1

Динамика клинических проявлений неалкогольного стеатогепатита у женщин в результате добавления к лечению α-липоевой кислоты

Симптомы	Дни наблюдения, абс. (%)		
	1 день	90 день	180 день
Боль в правом подреберье	11 (38)	2 (7)*	1 (3) *
Гепатомегалия	27 (93)	16 (55)*	7 (24)*
Болезненность в правом подреберье	11 (38)	4 (14)*	1 (3)*

Примечание.
* Достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем до лечения.

Таблица 2

Динамика признаков цитолитического и холестатического синдромов неалкогольного стеатогепатита у женщин в результате добавления к лечению α-липоевой кислоты

Показатель	Дни наблюдения			Изменение через 180 дней, % от исходного
	1-й день	90-й день	180-й день	
АЛТ, Ед/л	74 ± 8	52 ± 6*	39 ± 4*	34 ± 5
АСТ, Ед/л	58 ± 7	42 ± 5	35 ± 4*	22 ± 4
ГГТП, Ед/л	78 ± 8	58 ± 6*	49 ± 4*	30 ± 5
ЩФ, Ед/л	156 ± 14	117 ± 12*	99 ± 10*	56 ± 6
Общий билирубин, мкмоль/л	21 ± 1	18 ± 1*	15 ± 1*	6 ± 0,4

Примечание.
* Достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем до лечения.

леводного и липидного обменов в результате лечения Берлитионом®. Так, через 180 дней лечения статистически достоверно снизились уровень глюкозы плазмы натощак на 0,6 ± 0,5 ммоль/л (с 6,1 ± 0,1 до 5,5 ± 0,1 ммоль/л), уровень гликозилированного гемоглобина на 0,8 ± 0,1% (с 6,4 ± ± 0,1 до 5,6 ± 0,1%) и показатель HOMA (индекс ИР) на 2,4 ± 0,3 (с 6,9 ± 0,7 до 4,5 ± 0,2) ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось достоверное снижение уровня иммунореактивного инсулина – на 7,1 ± ± 0,5 мкЕд/мл (с 25,1 ± 1,2 до 18,1 ± 0,7 мкЕд/мл).

Применение Берлитиона® оказало положительное влияние также и на профиль липидов в сыворотке крови (*рис. 1*). В частности, в результате 6-месячной терапии прослеживалась общая тенденция со снижением уровней общего холестерина, ТГ и липопротеинов низкой плотности, а также статистически достоверным увеличение содержания липопротеидов высокой плотности на 44% от исходного уровня, что свидетельствовало о гиполипидемическом действии Берлитиона®, связанном с угнетением синтеза эндогенного холестерина.

Наиболее важным в оценке эффективности проводимого лечения являлось повторное гистологическое исследование биоптатов печени, которое было выполнено у 21 женщины. После окончания курса по результатам контрольной пункци-

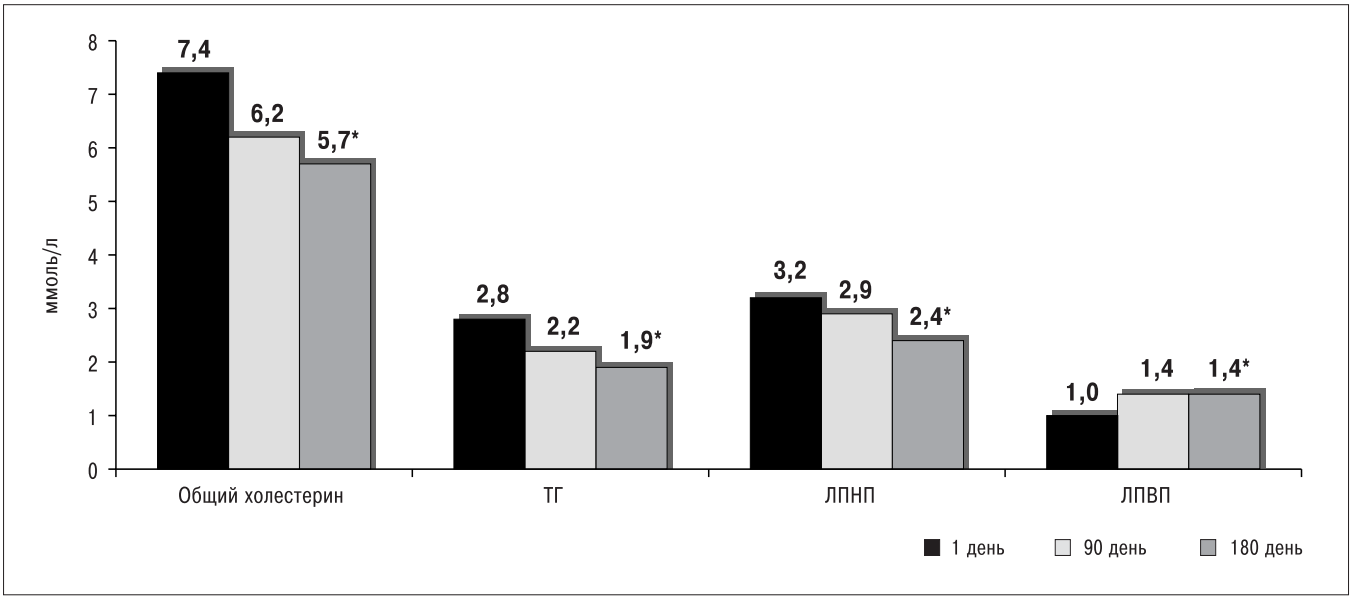


Рисунок 1. Динамика показателей липидного спектра у женщин с неалкогольным стеатогепатитом в результате добавления к лечению α-липоевой кислоты

Примечание.
* Достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем до лечения; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

онной биопсии было установлено, что лечение больных СД 2 типа и НАСГ с применением Берлитиона® сопровождалось значимым уменьшением степени стеатоза в печени. В частности, отмечалось достоверное уменьшение числа больных со 2-й и 3-й степенью заболевания (*рис. 2*).

Кроме того, была отмечена регрессия воспалительных изменений в печени, что отражалось в снижении активности деструктивного процесса (*рис. 3*).

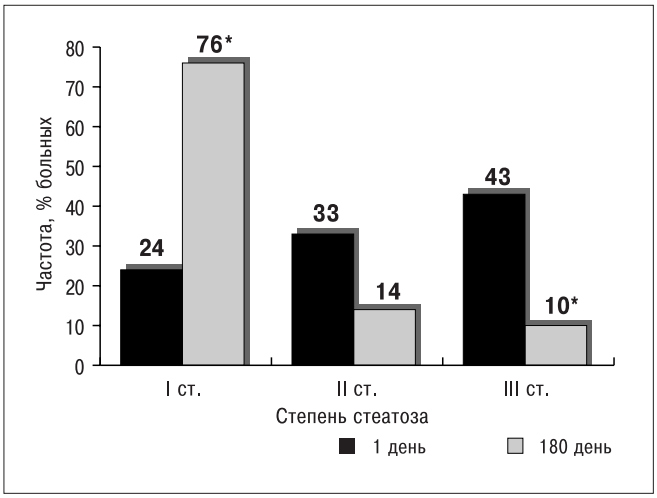


Рисунок 2. Изменение степени стеатоза печени по данным гистологического исследования у женщин с неалкогольным стеатогепатитом в результате добавления к лечению α-липоевой кислоты

Примечание.
* Достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем до лечения.

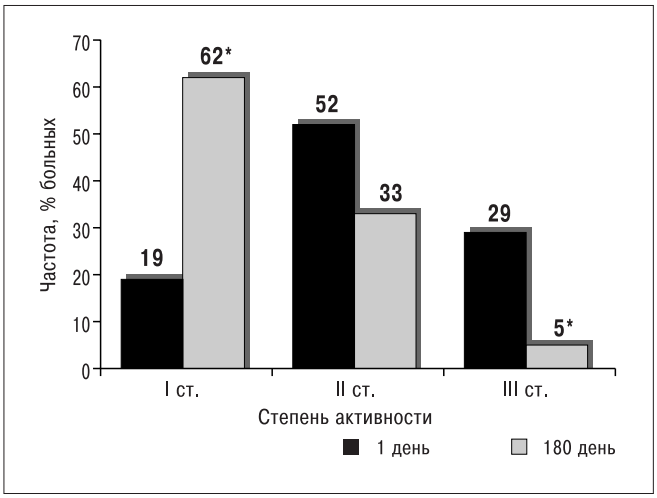


Рисунок 3. Изменение степени активности гепатита по данным гистологического исследования у женщин с неалкогольным стеатогепатитом в результате добавления к лечению α-липоевой кислоты

Примечание.
* Достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем до лечения.

Оценка стадии фиброзных изменений свидетельствовала об отсутствии дальнейшего прогрессирования фиброза и значимого увеличения числа пациенток с перипортальным фиброзом (*рис. 4*).

Результаты исследования показали положительное влияние Берлитиона® не только на клинико-лабораторные синдромы у женщин с НАСГ, но и на степень морфологических изменений в печени, выраженность которых имеет значение как для течения НЖБП, так и для формирования системной ИР, являющейся основной причиной развития МС. Поэтому Берлитион® наряду с немедикаментозной терапией и другими антиоксидантами может рассматриваться как основной препарат базисной терапии НЖБП.

Таким образом, НЖБП представляет серьезную междисциплинарную проблему, в том числе и для женского здоровья. Именно больные СД 2 типа, с ожирением и МС имеют наибольший риск развития НЖБП и связанных с ней осложнений в виде раннего атеросклероза и ССЗ. Одной из главных задач в изучении НЖБП должна стать разработка практических стандартов диагностики и лечения этого заболевания, направленных на улучшение качества жизни пациента и снижение риска летального исхода.

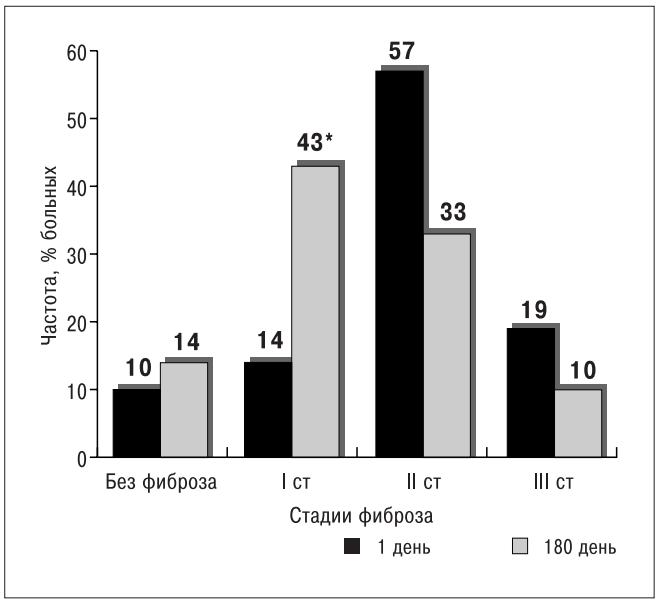


Рисунок 4. Изменение стадии фиброза по данным гистологического исследования у женщин с неалкогольным стеатогепатитом в результате добавления к лечению α-липоевой кислоты

Примечание.
* Достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем до лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanyal A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123(5): 1705–25.
2. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ 2005; 172(7): 899–905.
3. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107: 1103–9.
4. Ludwig J., McGill D.B., Lindor K.D. Review: nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 1997; 12(5): 398–403.
5. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116: 1413–9.
6. Younossi Z.M., Diehl A.M., Ong J.P. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. Hepatology 2002; 35: 746–52.
7. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221–31.
8. Diehl A.M., Goodman Z., Ishak K.G. Alcohollike liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver disease. Gastroenterology 1988; 95: 1056–62.
9. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434–8.
10. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990; 11: 74–80.
11. Teli M.R., James O.F.W., Burt A.D., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995; 22: 1714–9.
12. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16(5): 663–78.
13. Solís Herruzo J.A., García Ruiz I., Pérez Carreras M., Muñoz Yagüe M.T. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. Rev Esp Enferm Dig 2006; 98(11): 844–74.
14. Oneta C.M., Dufour J.F. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. Swiss Med Wkly 2002; 132: 493–505.
15. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M., et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(1): 23–8.
16. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123(3): 745–50.
17. Saverymuttu S.H., Joseph A.E., Maxwell J.D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292: 13–5.
18. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Sem Liv Dis 2001; 21: 3–16.
19. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 129(1): 113–21.
20. Brea A., Mosquera D., Martín E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(5): 1045–50.
21. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. J Endocrinol Invest 2006; 29(1): 55–60.
22. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. Diabetes Care 2004; 27(10): 2498–500.
23. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Care 2006; 29(6): 1325–30.
24. O'Leary D.H., Polak J.F. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. Am J Cardiol 2002; 21: 18–21.
25. Volzke H., Robinson D.M., Kleine V., et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. World J Gastroenterol 2005; 11(12): 1848–53.
26. Schindhelm R.K., Diamant M., Bakker S.J., et al. Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 2005; 35(6): 369–74.
27. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 42(2): 473–80.
28. Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. Diabetic Medicine 2007; 24(1): 1–6.

29. Poonawala A., Nair S.P., Thuluvath P.J. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology 2000; 32: 689–92.
30. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999; 30: 1356–62.
31. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; 121: 91–100.
32. Ratziu V., Giral P., Charlotte F., et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 2000; 118: 1117–23.
33. Satapathy S.K., Sakhuja P., Malhotra V., et al. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(5): 634–8.
34. Dixon J.B., Bhathal P.S. O'Brien P.E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. Obes Surg 2006; 16(10): 1278–86.
35. Goodpaster B.H., Kelley D.E., Wing R.R., et al. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. Diabetes 1999; 48: 839–47.
36. Andersen T., Gluud C., Franzman M.B., Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. J Hepatol 1991; 12: 224–9.
37. Dixon J.B. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2007; 11(1): 141–54.
38. Furuya C.K., de Oliveira C.P., de Mello E.S., et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(4): 510–4.
39. Hussein O., Grosovski M., Schlesinger S., et al. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Dig Dis Sci 2007; 52(1): 2512–9.
40. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J.E. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333: 550–4.
41. Angelico F., Burattin M., Alessandri C., Del Ben M., Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; 24: CD005166.
42. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T., et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(5): 537–44.
43. Schwimmer J.B., Middleton M.S., Deutsch R., Lavine J.E. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 871–9.
44. Urso R., Visco-Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2002; 359: 355–6.
45. Galli A., Crabb D.W., Ceni E., et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. Gastroenterology 2002; 122: 1924–40.
46. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R., et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 2003; 38: 1008–17.
47. Basaranoglu M., Acbay O., Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 1999; 31: 384–4.
48. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996; 23: 1464–7.
49. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16(1): 39–46.
50. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatr 2000; 136: 734–8.
51. Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. Altern Med Rev 2002; 7(4): 276–91.
52. Yakaryilmaz F., Guliter S., Savas B., et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Intern Med J 2007; 37(4): 229–35.
53. Bilska A., Włodek L. Lipoic acid – the drug of the future? Pharmacol Rep 2005; 57: 570–7.
54. Charlton M., Kasparova P., Weston S., et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. Liver Transpl 2001; 7: 608–14.
55. Kim W.R., Poterucha J.J., Porayko M.K., et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. Transplantation 1996; 62: 1802–5.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИРБЕСАРТАНА В ТЕРАПИИ НЕОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

РЕЗЮМЕ

В статье проанализирован опыт применения ирбесартана (Апровель) у больной с необструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Показано, что в результате 11 мес терапии у больной отмечались рост толерантности к физической нагрузке, уменьшение одышки, улучшение самочувствия, нормализация уровня артериального давления. Кроме того, наблюдалось уменьшение признаков гипертрофии миокарда, в том числе и по данным магнитно-резонансной томографии. Следует отметить хорошую переносимость и удобство применения ирбесартана, способствующие высокой приверженности к терапии. Все это указывает на целесообразность его назначения пациентам с ГКМП, особенно осложненной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, артериальная гипертония, ирбесартан.

ABSTRACT

The article analyses application of irbesartan (Aprovel) for a patient with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCMP). It has been shown that after an 11-month therapy the patient recorded growing tolerance towards physical load, reduced dyspnea, improved general condition and normalized level of arterial pressure. There were also signs of myocardial hypertrophy reduction proved, among others, by the magneto-resonance tomography data. A good tolerability and comfort of Irbesartan application resulting in the great adherence to the therapy should be noted. All this indicates to the expediency of the prescription thereof to HCMP patients especially those with exacerbated arterial hypertension.

Key words: hypertrophic cardiomiopathy, arterial hypertension, irbesartan.

М.Д.Смирнова, Ф.Т.Агеев

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Агеев Фаиль Таипович, *д.м.н., руководитель Научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «РК НПК» Росздрава*

Адрес: *121552 Москва, 3-я Черепковская, 15а*

Несмотря на то, что гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – относительно редкое заболевание, во всем мире растет интерес к изучению данной нозологии. Это связано как с истинным учащением случаев ГКМП, так и с появлением новых методов исследования, открывающих дополнительные возможности для изучения патогенеза, ранней диагностики и терапии заболевания. К сожалению, лечение ГКМП в настоящее время носит, скорее, симптоматический характер. «Классическая» терапия β-блокаторами, верапамилом, дизопирамидом, хоть и вызывает клиническое улучшение, но не улучшает прогноз и не сопровождается регрессом гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) ни по данным электрокардиографического (ЭКГ), ни по данным эхокардиографического (Эхо-КГ) исследований [1, 2]. В этой ситуации существует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных, путей воздействия на гипертрофию миокарда при ГКМП. Важность этого подчеркивают результаты многочисленных исследований, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе, связанном со степенью гипертрофии, в частности, с толщиной задней стенки ЛЖ [3, 4].

В настоящее время наука находит все больше подтверждений, в том числе и медико-генетических, гипотезы об общности некоторых патогенетических механизмов ГКМП и ГЛЖ при артериальной гипертонии (АГ). По всей видимости, мы имеем дело с первичными нейрогуморальными нарушениями, имеющими под собой генетическую основу. Одни и те же триггеры могут запускать каскад событий, ведущий, в итоге, к развитию различных патологических состояний: АГ с гипертрофированным или интактным миокардом – в одном случае и ГКМП – в другом. В этом плане особый интерес представляют случаи, при которых выраженная гипертрофия миокарда предшествует формированию АГ, а также наличие у некоторых больных ГКМП транзиторных подъемов артериального давления (АД) в дебюте заболевания. В одном случае, согласно определению Комитета экспертов

ВОЗ [1], диагноз ГКМП исключает наличие АГ как причины патологии сердечной мышцы. В другом случае нередко при обследовании пациентов с небольшим «стажем» заболевания и весьма умеренными цифрами АД практически «случайно» выявляется выраженная ГЛЖ, о давности которой судить не представляется возможным. Часто при выяснении семейного анамнеза пациента с ГКМП среди членов его семьи отсутствуют больные с ГЛЖ, зато обнаруживаются гипертоники без признаков гипертрофии. По результатам длительного наблюдения, проводившегося в нашем отделе с 1996 г., примерно в трети случаев заболевание, дебютировавшее как «чистая» ГКМП, осложняется со временем присоединившейся АГ [5]. Все это в первую очередь осложняет постановку диагноза, хотя и дает надежду на успешное использование в терапии ГКМП средств, хорошо зарекомендовавших себя в лечении гипертонии.

С практической точки зрения большой интерес представляют данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе ГКМП [6]. Более того, результаты ряда исследований демонстрируют влияние I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на фенотипическую экспрессию мутантных генов при семейной форме ГКМП. В частности, при обследовании членов одной семьи масса миокарда ЛЖ и толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) были достоверно выше у носителей DD генотипа гена АПФ, ассоциированного с более высокой концентрацией фермента. В результате более «злокачественное» течение ГКМП наблюдалось именно у носителей данного генотипа [7]. Опубликовано исследование, посвященное изучению влияния A/C1166 полиморфизма гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AT1-R) на степень гипертрофии миокарда при ГКМП [8]. Масса миокарда ЛЖ, толщина МЖП, а также уровень ренина плазмы крови были достоверно выше у носителей С аллеля по сравнению с гомозиготами по А аллелю данного гена. Многофакторный анализ показал, что модулирующее влияние A/C1166 полиморфизма гена AT1-R не зависит ни от уровня ренина, ни от I/D полиморфизма гена АПФ. В то же время имеются данные о существенном увеличении встречаемости С аллеля у больных АГ [9]. В московской популяции выявлена связь T174M полиморфизма гена ангиотензиногена с развитием не только АГ и инфаркта миокарда, но и ГКМП [10]. При этом аллель М и генотип ММ данного гена увеличивали риск развития сердечно-сосудистой патологии, тогда как аллель Т и генотип ТТ, наоборот, проявляли защитное действие. Таким образом, роль генов, кодирующих элементы РААС, в патогенезе АГ и ГКМП в качестве так называемых генов-модификаторов можно считать доказанной. Следовательно, мы можем предположить: лекарственные препараты, влияющие на РААС, способны вызывать регресс гипертрофии не только у гипертоников, но и у больных с ГКМП, что открывает новые возможности для патогенетически обоснованной терапии последней.

В ряде работ отмечалось уменьшение массы миокарда ЛЖ и улучшение его диастолической функции на фоне приема ингибиторов АПФ у больных ГКМП [11, 12]. Вместе с тем еще в конце 80-х было обнаружено, что подавить превращение АТI в АТII при помощи ингибиторов АПФ в некоторых тканях не удается. Так, например, в сердце человека они уменьшают содержание АТII только на 10%. Именно альтернативный, не связанный с АПФ, путь образования АТII играет большую роль в ремоделировании миокарда. Это делает блокаторы рецепторов к АТII (БРА) более перспективными в плане воздействия на массу миокарда, чем ингибиторы АПФ, не только при ГЛЖ, обусловленной АГ, но и при ГКМП.

Одним из наиболее эффективных представителей БРА является ирбесартан [13]. Оценка эффективности именно этого препарат у больных с ГКМП и стала предметом исследования, начатого в научно-диспансерном отделе Института кардиологии им. А.Л. Мясникова.

В качестве примера успешного использования ирбесартана приведем наблюдение больной Г., 1974 г.р.

Больная росла и развивалась нормально. Одышку при физической нагрузке впервые стала отмечать на занятиях физкультурой в школе. Признаки гипертрофии миокарда на ЭКГ были выявлены при диспансерном осмотре в 1992 г., в том же году впервые появились давящие боли в области сердца, не связанные с физическими нагрузками. В 1995 г. впервые зафиксировано транзиторное повышение АД до 150/90 мм рт. ст. Подъемы АД сопровождались болью за грудиной и в области сердца. С осени 1997 г. состояние больной резко ухудшается, отмечаются частые подъемы АД до 160/100 мм рт. ст., усиление болей, одышки. В декабре 1997 г. больная была госпитализирована. При поступлении на ЭКГ признаки выраженной ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона > 45 мм). При проведении Эхо-КГ диаметр левого предсердия (ЛП) – 3,3 см; конечный диастолический размер (КДР) – 5,4 см, конечный систолический размер (КСР) – 2,6 см,

толщина МЖП 1,8 см; толщина задней стенки ЛЖ – 1,0 см. Визуально утолщена боковая стенка ЛЖ. В заключении: асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка без признаков обструкции выносящего тракта. Результаты холтеровского мониторирования: ритм синусовый 35–96 уд/мин, среднее число сердечных сокращений (ЧСС) – 55 уд/мин. Отмечено исходное снижение сегмента ST на 1,5 мм, на этом фоне зарегистрированы пять эпизодов депрессии ST более 1 мм от исходного уровня (максимум – 4 мм, максимальная продолжительность депрессии – 200 мин). Суточное мониторирование АД (СМАД) показало, что максимальное повышение АД составило 167/87 мм рт. ст. Данных в пользу симптоматической АГ не получено.

В результате проведенного обследования был выставлен клинический диагноз: «Гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка с явлениями относительной коронарной недостаточности. Артериальная гипертензия». Сопутствующие заболевания: «Диффузный зоб 2 степени, эутиреоз. Ожирение 3 степени. Хронический холецистит».

Важно отметить, что семейный анамнез больного по ГКМП не отягощен, однако мать больной страдает АГ, не осложненной ГЛЖ.

Больной рекомендована терапия бетаксололом (Локрен, «Санофи», Франция) в дозе 20 мг один раз в сутки, на фоне которой отмечались клиническое улучшение и нормализация АД.

За период с 1998 по 2006 г. состояние больной оставалось стабильным, она продолжала принимать 20 мг бетаксолола «курсами», эналаприл – эпизодически, при повышении АД. Вместе с тем больная продолжала курить до 20 сигарет в сутки, алкоголем не злоупотребляла, гинекологический анамнез не отягощен, родов не было. На приеме в апреле 2006 г. больная предъявляла жалобы на повышение АД до 170/100 мм рт. ст., а также одышку при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице. При физикальном обследовании: состояние удовлетворительное. Рост 171 см, вес 110 кг, индекс массы тела 37 кг/м^2. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 78 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена. Периферических отеков нет. На ЭКГ – ритм синусовый, 69 сердечных циклов в мин, изменение предсердного компонента по типу P-mitrale, вольтажные признаки ГЛЖ (*табл. 1*). При проведении Эхо-КГ исследования – асимметричная гипертрофия ЛЖ без обструкции выносящего тракта (*табл. 2*). Результаты суточного мониторирования ЭКГ (на чистом фоне): ритм синусовый 54–85–152 уд/мин, суправентрикулярные экстрасистолы – 8 эпизодов, желудочковые экстрасистолы – 0, сегмент ST – без диагностически значимой динамики. Результаты СМАД (на чистом фоне): 6 эпизодов подъема АД (максимальное повышение 147/86 мм рт. ст.), среднесуточное АЛ 130/74 мм рт. ст., индекс времени систолического АД (ИВСАД) днем, возможно, повышен, ночью – повышен, недостаточная степень ночного снижения АД.

Таблица 1

Изменение ЭКГ характеристик в результате лечения

Показатели	1997 г.	Апрель 2006 г.	Март 2007 г.
$S_{V1} + R_{V5}$, мм	56	70	64
ST_{V5-6}, мм	–3	–3	–2

Таблица 2

Изменение Эхо-КГ характеристик в результате лечения

Показатели	1997 г.	Апрель 2006 г.	Март 2007 г.	Нормальные значения
Диаметр ЛП, см	3,3	4,5	4,6	2,0–4,0 см
Толщина МЖП, см	1,8	2,2	2,0	0,7–1,1 см
Толщина ЗС, см	1,0	1,2	1,3	0,7–1,1
$T_{макс}$, см	–	2,9	2,4	< 1,1
Толщина МЖП/ЗС	1,8	1,8	1,5	< 1,3
КДР, см	5,4	4,9	5,0	4,0–5,5
КСР, см	2,6	3,1	3,1	2,5–4,8
ФВ, %	62	57	68	> 59
ММЛЖ, г	300	415	368	< 183
ИММЛЖ, г/м^2	–	189	167	< 94
$G_{втлж}$, мм рт. ст.	–	11,6	7,8	< 25
E/A	–	1,60	1,25	1,0 –1,5
DT, мс	–	174	180	160–220
IVRT, мс	–	87	88	70–90
Vp, м/с	–	36,8	38,2	> 55
Систолическая фракция кровотока в легочных венах, %	–	110	100	> 55

Примечание.
ЗС – задняя стенка, $T_{макс}$ – максимальная толщина перегородки, МЖП/ТЗС – коэффициент асимметрии, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ – индекс ММЛЖ, $G_{втлж}$ – градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, E/A – соотношение пиковых скоростей раннего диастолического и предсердного наполнения ЛЖ, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ, Vp – скорость распространения кровотока в ЛЖ.

Лабораторные показатели: креатинин – 88 мкмоль/л; общий холестерин – 5,1 ммоль/л; триглицериды – 0,59 ммоль/л; общий билирубин – 7,6 мкмоль/л; глюкоза плазмы натощак – 5,0 ммоль/л; АЛТ – 26 ед.; АСТ – 20 ед.; тиреотропный гормон – 2,04 мкМЕ/мл (норма). Клинический анализ крови и мочи – в пределах нормы.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием была установлена асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ без признаков обструкции (*табл. 3*). Межжелудочковая перегородка веретенообразной формы максимально утолщена в средней трети (2,8 см). Камеры сердца в размерах не увеличены. Нарушений сегментарной сократимости не выявлено. При отсроченном контрастировании миокарда с гадолинием выявлены зоны фиброза в миокарде ЛЖ (в области перегородки).

Генетический анализ гена β-миозина мутации как возможной причины развития ГКМП не обнаружил.

В результате проведенного обследования было решено присоединить к терапии больного ирбесартан (Апровель, «Санофи», Франция) в суточной дозе 150 мг. Оценка эффективности проводимой терапии была проведена через 11 мес. Субъективно пациентка отмечала рост толерантности к физической нагрузке, уменьшение одышки, улучшение самочувствия. На фоне приема препарата отмечена нормализация уровня АД (130–135/80–85 мм рт. ст.). Переносимость препарата хорошая, побочных явлений не наблюдалось.

Данные ЭКГ и Эхо-КГ исследований, а также результаты МРТ приведены в таблицах 1–3. На ЭКГ в результате применения ирбесартана отмечалось небольшое уменьшение вольтажных признаков ГЛЖ. Это представляется важным, так как согласно результатам исследования LIFE уменьшение выраженности ЭКГ признаков ГЛЖ по критерию Соколова-Лайона на одно стандартное отклонение ассоциируется с достоверным снижением частоты комбинированной конечной точки на 17% ($p < 0,001$). При этом риск сердечно-сосудистой смерти уменьшается на 22%, риск нефатального ИМ и инсульта – на 10% [14]. Возможно, это верно не только при АГ, но и при ГКМП.

Таблица 3

Изменение характеристик структурно-функционального состояния сердца, выявленное при проведении магнитно-резонансной томографии

Показатели	Июнь 2006 г.	Март 2007 г.
Диаметр ЛП, см	4,3	4,6
КДР, см	6,0	5,7
КСР, см	4,0	3,4
Толщина МЖП, см	2,8	2,7
Толщина ЗС, см	1,6	1,4

Примечание.
Сокращения см. в тексте и в таблице 2.

Эхо-КГ исследование выявило регресс гипертрофии в области МЖП на 2–5 мм, а также уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ на 27 г/м^2. Сходные данные получены и при проведении МРТ сердца, на сегодняшний день наиболее точном и воспроизводимом методе оценки размеров сердца: толщина МЖП и задней стенки ЛЖ уменьшилась на 2 мм. Холтеровское мониторирование на фоне приема ирбесартана показало: ритм синусовый 52–73–134 уд/мин, сегмент ST – без динамики, суправентрикулярные экстрасистолы – 2 эпизода. При СМАД: нормальные показатели среднесуточного АД, возможное повышение ИВСАД в ночные часы. Лабораторные показатели без значимой динамики.

Однако наш оптимизм несколько умеряет объективная трудность оценки толщины перегородки у таких больных. Хочется обратить внимание на уменьшение толщины задней стенки по данным МРТ. Это очень важно в свете имеющихся данных о связи величины данного показателя с высокой частотой желудочковых экстрасистол и пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии, а также высоким риском наступления внезапной смерти у больных с ГКМП [3, 4]. Связь толщины задней стенки и частоты желудочковых нарушений ритма, выявляемых при холтеровском мониторировании, показало и наше собственное исследование. Кроме того, улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ, выявленной при проведении повторной Эхо-КГ.

Больной рекомендовано продолжать терапию ирбесартаном. Запланировано повторное обследование через год.

Как видно из вышеизложенного, перед нами один из случаев сочетания ГКМП и АГ. Разграничение этих двух нозологий здесь весьма затруднительно. Мы остановились на диагнозе ГКМП, так как возникновение гипертрофии миокарда, по всей видимости, опережало появление АГ как минимум на три года. Отсутствие мутаций гена β-миозина отнюдь не исключает этот диагноз. Известно, что на их долю приходится от 30 до 50% всех описанных к настоящему времени мутаций, ответственных за развитие ГКМП [4]. И это притом, что несмотря на очевидные успехи генетики около 40%

АПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг

КО АПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг + 12,5 ГХТЗ

Жизнь без гипертонии

Group sanofi aventis
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.

RU.IRB.05.12.03

всех генетических причин, приводящих к развитию ГКМП, до сих пор остаются неизученными.

Сочетание ГКМП и АГ делает вдвойне оправданным назначение БРА данному больному. Здесь стоит отметить, что, несмотря на достаточно регулярный прием β-блокатора в дозах, достаточных для поддержания нормального уровня АД, регресса гипертрофии за эти годы не произошло. Мало того, мы можем наблюдать увеличение ММЛЖ и толщины МЖП, а также индекса Соколова-Лайона за период с 1997 по 2007 г. Кроме того, обращает на себя внимание дилатация ЛП, возникшая за эти годы, что является прогностически неблагоприятным из-за увеличения риска развития мерцательной аритмии, которая резко ухудшает состояние таких больных. На фоне же 11-месячного приема ирбесартана, помимо нормализации уровня АД и улучшения самочувствия, мы наблюдаем пусть небольшую, но четкую регрессию ГЛЖ, причем не только по данным ЭКГ и Эхо-КГ, но и МРТ.

Стоят особого упоминания хорошая переносимость и удобство применения ирбесартана, способствующие высокой приверженности к терапии даже у нашей пациентки – молодой женщины с незначительно выраженными симптомами заболевания. Все это делает целесообразным назначение БРА, в частности ирбесартана, пациентам с ГКМП, особенно осложненной артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004; 25(16): 1454–70.
2. McKenna W.J., Sharma S., Elliott P.M. Management strategies in hypertrophic cardiomyopathy: influence of age and morphology. Eur Heart J Supplements 2001; 3(Suppl L): 10–14.
3. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P., Carlin J.B., Colan S.D., Cheung M., Davis A.M., Chow C.W., Weintraub R.G. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. Circulation 2005; 112(9): 1332–8.
4. Marian A.J., Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2001; 33(4): 655–70.
5. Смирнова М.Д., Рязанов А.С., Юренев А.П. Динамическое наблюдение за больными ГКМП в условиях научно-консультативного отдела. Кардиология 2000; 9: 45–8.
6. Osterop A.P., Kofflard M.J., Sandkuijl L.A., ten Cate F.J., Krams R., Schalekamp M.A., Danser A.H. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. Hypertension 1998; 32(5): 825–30.
7. Целуйко В.И., Литвинова И.А., Кравченко Н.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с гипертрофической кардиомиопатией. Украинский кардиологический журнал 2004; 6: 12–6.
8. Cambien F., Soubrier F. The angiotensin-converting enzyme: molecular biology and implication of the gene polymorphism in cardiovascular diseases. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathology, Diagnosis, and Management. NY: Raven Press; 1995: 1667–82.
9. Чистяков Д.А., Демуров Л.М., Кондратьев Я.Ю. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции. Молекулярная биология 1998; 32(3): 410–5.
10. Чистяков Д.А., Туракулов Р.Ж., Терещенко С.Н. и др. Полиморфизм T174M гена ангиотензиногена и сердечно-сосудистые патологии в московской популяции. Генетика 1999; 35 (8): 1160–4.
11. Bigelow W.G., Trimble A.S., Wigle E.D., Adelman A.G., Felderhof C.H. The treatment of muscular subaortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 68(3): 384–92.
12. Kyriakidis M., Triposkiadis F., Dernellis J., Androulakis A.E., Mellas P., Kelepeshis G.A., Gialafos J.E. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1998; 97(14): 1342–7.
13. Kurland L., Melhus H., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K., Ohman K.P., Nyström F., Hägg A., Lind L. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19(10): 1783–7.
14. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S., Snapinn S., Harris K.E., Aurup P., Edelman J.M., Wedel H., Lindholm L.H., Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004; 292(19): 2343–9.