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, д.м.н., проф.

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

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

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

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, PhD, prof.

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

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

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

Research Editor
R.T. Saygitov

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.Г.Глезер, Р.Т.Сайгитов от имени участников исследования АФИНА
Сравнительный анализ эффективности диуретиков в терапии артериальной гипертонии у женщин. Результаты исследования АФИНА.....5

О.П.Ротарь, К.А.Киталаева, М.В.Авдеева, В.Н.Солнцев, С.Б.Анохин, В.А.Барт, Л.С.Коростовцева, В.В.Иваненко, Е.В.Литвиненко, А.О.Конради
Компоненты метаболического синдрома у женщин, занимающихся преимущественно умственным трудом.....17

А.Д.Чуршин, Л.Т.Пименов
Клинические, ангиографические и функциональные характеристики стабильной ишемической болезни сердца у женщин.....27

Н.А.Новикова, Е.Г.Сорокина, М.Ю.Гиляров, Н.Д.Саркисова
Риск тромбоэмболических осложнений и антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий у женщин.....33

И.Б.Базина
Особенности течения эссенциальной артериальной гипертонии у женщин молодого возраста.....38

Т.И.Бурцева, Н.В.Малышева, О.И.Бурлуцкая
Нарушение становления репродуктивной функции у девочек как следствие недостаточной витаминной обеспеченности.....42

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Р.Т.Сайгитов
Влияет ли регулярное употребление молока или молочных продуктов на минеральную плотность костной ткани у детей?.....46

Е.Я.Парнес, Л.Н.Павлова, Е.В.Соколова, И.Ю.Зеликович
Выбор антикоагулянтной терапии у беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца.....55

Т.Н.Новикова
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II: от артериальной гипертензии к фибрилляции предсердий..... 61

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Исследование HYVET – важнейшее клиническое исследование 2008 года в рейтинге Общества клинических исследований и Американской ассоциации сердца..... 68

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Форум кардиологов в донской столице..... 71

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M.G.Glezer, R.T.Saygitov on behalf of participants of AFINA trial
Comparative analysis of diuretics effectiveness in arterial hypertension therapy in women. The results of AFINA trial 5

O.P.Rotar, K.A.Kitalayeva, M.V.Avdeyeva, V.N.Solntcev, S.B.Anokhin, V.A.Bart, L.S.Korostovtseva, V.V.Ivanenko, Ye.V.Litvinenko, A.O.Konradi
The components of metabolic syndrome in mentally working females 17

A.D.Churshin, L.T.Pimenov
Clinical, angiographic, and functional characteristics of stable ischemic heart disease in women 27

N.A.Novikova, Ye.G.Sorokina, M.Yu.Gilyarov, N.D.Sarkisova
The risk of thromboembolic complications and antithrombotic treatment of atrial fibrillation in women 33

I.B. Bazina
Peculiarities of essential arterial hypertension clinical course in middle-aged women 38

T.I.Burtseva, N.V.Malysheva, O.I.Burlutskaya
Disorders of reproductive functions formation as a result of deficient provision with vitamins 42

REVIEWS

R.T.Saygitov
Does regular use of milk or dairy products influence on bone mineral density in children? 46

Ye.Ya.Parnes, L.N.Pavlova, Ye.V.Sokolova, I.Yu.Zelikovich
The choice of anticoagulant treatment in pregnant women with mechanical valve prosthesis 55

T.N.Novikova
Angiotensin II receptors blockers: from arterial hypertension to atrial fibrillation 61

NEWS RELEASE

HYVET trial – the most important clinical trial in 2008 in rating of Society of Clinical Trials and American Heart Association 68

INFORMATIONAL LETTER

Forum of cardiologists in Don capital 71

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИУРЕТИКОВ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН. Результаты исследования АФИНА

В исследовании АФИНА приняли участие 2 862 женщины с артериальной гипертонией (АГ). Из них только 6% женщин контролировали свое артериальное давление (АД < 140/90 мм рт. ст.). Этот результат был достигнут в результате применения ими диуретиков, а из их числа – оригинального индапамида ретард – скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 1,86 (95% доверительный интервал 1,11–3,12). Добавление Арифона ретард к терапии женщин с неконтролируемой АГ позволило добиться в течение 12 недель снижения АД на 31 ± 14 / 15 ± 9 мм рт. ст. Это снижение было более значительным, чем в группе женщин, получавших гидрохлортиазид (ГХТ) или тиазидоподобный диуретик (ТПД) обычного высвобождения. Такой результат лечения был получен при более частом проведении в группе Арифона ретард монотерапии АГ (18%), тогда как терапия, включавшая ГХТ или ТПД обычного высвобождения, чаще была 3-компонентной. Эффективность и переносимость терапии женщин с неконтролируемой АГ, включавшей Арифон ретард, были оценены врачами более высоко, чем произвольная тактика лечения с ГХТ и ТПД. Кроме того, было установлено, что назначение Арифона ретард сопровождается более чем двукратным снижением риска обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям, чем терапия, включавшая другой диуретик.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертония, диуретики, индапамид ретард, лечение.

The AFINA trial included 2,862 women with arterial hypertension (AH). Only 6% of them controlled their blood pressure (BP < 140/90 mm Hg). It was related to use of diuretics, and one of them – original indapamide retard; corrected odds ratio (OR) was 1.86 (95% confidential interval 1.11 – 3.12). Addition of Arifon retard to the therapy scheme of women with uncontrolled AH resulted in decrease of BP in 12 weeks on 31 ± 14 / 15 ± 9 mm Hg. This effect was more significant in Arifon retard group then in women, receiving hydrochlorthiazide (HCT) or thiazide-like diuretic (TLD) with usual release. Such result of treatment was obtained in conditions of more frequent mono therapy in Arifon retard group (18%), while treatment with HCT or TLD with usual release often included three medications. Effectiveness and tolerance to therapy, including Arifon retard, in women with uncontrolled AH, was estimated by the specialists as better way than arbitrary treatment with HCT or TLD. Besides, authors proved that administration of Arifon retard resulted in decrease of risk of handling to an emergent medical aid two times lower than a treatment with other diuretics.

Key words: women, arterial hypertension, diuretics, indapamide retard, treatment.

М.Г.Глезер[1, 2], Р.Т.Сайгитов[1] от имени участников исследования АФИНА*

[1] Городская клиническая больница № 59, Москва;
[2] Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан Темирсултанович, *д.м.н., врач-кардиолог клинико-экспериментальной лаборатории Городской клинической больницы № 59*

Адрес: *127473 Москва, ул. Достоевского, д. 31/33.*

Диуретики являются ключевым классом препаратов, применяемых в лечении артериальной гипертонии (АГ). Некоторые кардиологические сообщества рекомендуют назначать диуретики в качестве препаратов первой линии терапии неосложненной АГ [1, 2]. Несомненно, в соответствии с многочисленными экспертными заключениями преимущество диуретиков у больных с изолированной систолической гипертензией, в том числе и при наличии сахарного диабета [1–3]. Назначение диуретика в дополнение к уже проводимой, но недостаточно эффективной антигипертензивной терапии имеет не меньше оснований [1–4]. По данным российских исследований, выбор в пользу диуретика позволяет достичь целевого уровня артериального давления (АД) более чем у половины больных с неконтролируемой АГ уже в первые месяцы лечения [5, 6]. При этом неоднократно было показано, что антигипертензивная эффективность диуретиков у женщин выше, чем у мужчин, что подтверждено в группах с различной расовой принадлежностью [5, 7, 8].

Диуретики – неоднородный класс препаратов, различающихся по химической структуре, механизму действия, фармакокинетике и фармакодинамике. Важно, что эти особенности могут определять и неодинаковую антигипертензивную эффективность препаратов этого класса, в частности,

*Полный список участников исследования опубликован в журнале «Проблемы женского здоровья», 2008; 4(1): 5–13.

тиазидных (гидрохлортиазид) и тиазидоподобных (хлорталидон, индапамид) диуретиков [9, 10]. Особое внимание привлекают возможности применения в лечении АГ индапамида с контролируемым высвобождением. Именно этот диуретик с вазодилатирующими свойствами по данным мета-анализа исследований продолжительностью 2–3 месяца является наиболее эффективным антигипертензивным средством [11]. Кроме того, в нескольких контролируемых исследованиях доказаны метаболическая нейтральность индапамида ретард и отсутствие у препарата гипокалиемического эффекта [12, 13]. В отношении других диуретиков, тиазидных и тиазидоподобных обычного высвобождения, напротив, широко известно их неблагоприятное дозозависимое влияние на метаболизм глюкозы и липидов, частоту развития гипокалиемии [10, 14]. Важным аспектом изучения эффективности и безопасности применения диуретиков по-прежнему остается сопоставление данных характеристик у «оригинальных» препаратов и их «дженериков». Это может быть особенно важным у женщин, учитывая особенности метаболизма химических субстанций в их организме, притом, что приверженность женщин к применению дженериков в терапии АГ может быть даже выше, чем у мужчин [15].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности и безопасности применения различных диуретиков в терапии женщин с АГ в поликлинической практике, проведенное по результатам исследования АФИНА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования АФИНА подробно описан ранее [6]. Коротко: в эпидемиологическое, многоцентровое, проспективное исследование включали женщин с АГ, последовательно обратившихся в поликлинику за медицинской помощью по любому поводу. В исследовании приняли участие 293 врача амбулаторного звена в 56 городах Российской Федерации.

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

При включении в исследование и через 90 дней лечения у всех больных (через 30 дней у женщин, включенных в группу Арифона ретард) измерялось офисное АД и число сердечных сокращений (ЧСС), исходно – окружность талии, рост и масса тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Определяли содержание в крови холестерина, глюкозы натощак, креатинина, калия и мочевой кислоты.

Эффективность лечения АГ, проводимого до включения в исследование, врачи определяли по 10-бальной шкале, пациенты – с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (в обоих случаях максимальной оценке соответствовала более высокая эффективность). Эффективность и переносимость проводимой в течение 12 недель исследования терапии оценивались врачами также по 10-бальной шкале, где 1 баллу соответствовала минимальная, 10 – максимальная оценка. В дальнейшем эта оценка была перекодирована таким образом, что низкой эффективности/переносимости соответствовала оценка ⩽ 4 баллов, удовлетворительной – 5–6, хорошей – 7–8, отличной ⩾ 9 баллов.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Проверка гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью дисперсионного анализа (тест ANOVA, для попарного сравнения использовался критерий Бонферрони). При изучении изменения количественных показателей в ходе исследования для проверки справедливости нулевой гипотезы использовался *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. В некоторых случаях величину изменения количественного признака корректировали с учетом других (независимых) показателей. Коррекция проводилась с помощью одномерной общей линейной модели (General Linear Model). Дискретные величины представлены в виде частот (число наблюдений к общему числу обследованных, в %). Проверку нулевой гипотезы о равенстве частот в сравниваемых группах проводили с помощью кри-

терия Пирсона χ^2. Изменение дискретных признаков в ходе исследования анализировалось с помощью критерия МакНимара. Связь отдельных (независимых) признаков с вероятностью наступления клинического события изучалось с помощью одно- или многофакторной бинарной логистической регрессии, результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). Связь независимых признаков с количественной (зависимой) переменной анализировали с помощью линейного регрессионного анализа. Поиск независимых факторов, ассоциированных с клиническим событием или величиной количественного признака, осуществлялся методом пошагового исключения. Гипотеза о равенстве средних или частоты события отвергалась при $p < 0,05$. В отдельных случаях как статистически значимый рассматривался уровень $p < 0,06$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная антигипертензивная терапия женщин с АГ и ее результативность

В исследование были включены 2 862 женщины, из которых 1 093 (38%) до включения в исследование получали тиазидный или тиазидоподобный диуретик. На долю фиксированных комбинаций приходилось 100% всех назначений хлорталидона, 50 – гидрохлоротиазида (ГХТ), 34% – индапамида обычного высвобождения. Чаще всего женщины принимали тиазидоподобные диуретики обычного высвобождения (хлорталидон или индапамид в 15% случаев) и ГХТ (14%), что составило 75% всех назначений препаратов этого класса (*рис. 1*). Кроме того, около 6% женщин в общей группе принимали оригинальный индапамид с контролируемым высвобождением, 3% – дженерик индапамида ретард (всего пять наименований). Среди больных, получавших индапамид ретард, на оригинальный препарат приходилось 65% всех назначений, почти в четыре раза реже женщины применяли Индапамид ретард (17%, АЛСИ Фарма, Россия), еще реже Равел СР (9%, КРКА, Словения), Индапамид МВ (7%, МАКИЗ-ФАРМА, Россия), Акрипамид ретард (2%, «Акрихин», Россия) и Ионик ретард (< 1%, Оболенское фармацевтическое предприятие, Россия).

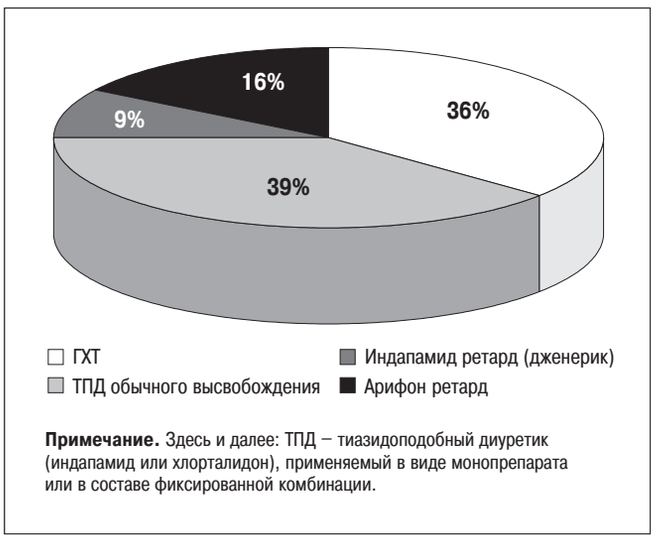


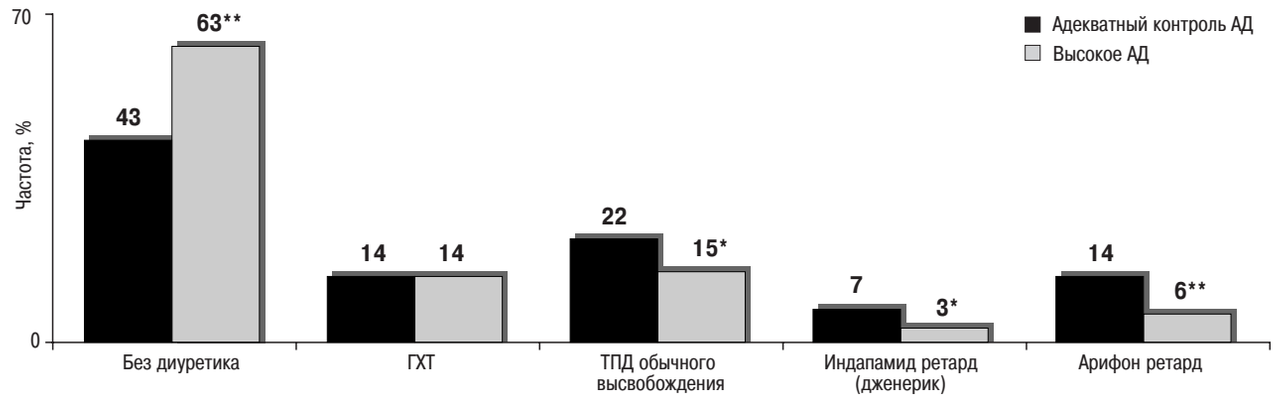
Рисунок 1. Структура назначения диуретиков женщинам с АГ

Исходно адекватный контроль АД (< 140/90 в общей группе или < 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом) был отмечен у 161 (6%) женщины. Ранее нами было продемонстрировано, что в терапии АГ женщины с адекватным контролем АД чаще применяли фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов и диуретики [6]. Кроме того, было отмечено, что женщины с адекватным контролем АД чаще получали два и более препарата одновременно (70% всех назначений по сравнению с 54% в группе с высоким АД, $p < 0,001$). При коррекции с учетом частоты применения препаратов отдельных классов, а также общего числа назначаемых препаратов с адекватным контролем АД было связано только назначение диуретиков – ОШ составило 2,25 (1,63–3,10). Частота назначения калийсберегающих и петлевых диуретиков в группах с различной степенью контроля АД была одинаковой (всего их применяли 1,5 и 1,2% женщин, соответственно).

Анализ применения различных диуретиков показал, что в группе женщин с адекватным контролем АД частота назначения ГХТ была сопоставима с той, что была зафиксирована в группе женщин с исходно высоким АД ($p = 0,834$; *рис. 2*). Вместе с тем в группе женщин с адекватным контролем АД отмечена более высокая частота применения тиазидоподобных диуретиков как обычного, так и замедленного высвобождения. При коррекции с учетом частоты назначения других антигипертензивных препаратов, их числа, а также калийсберегающих и петлевых диуретиков статистически значимая связь с адекватным контролем АД была подтверждена только для оригинального препарата индапамида – Арифона ретард, вероятность этого соответствовала ОШ 1,86 (1,11–3,12).

Общая характеристика женщин с неконтролируемой АГ

В соответствии с протоколом исследования 1 368 женщинам (51% из числа больных с исходно высоким АД) к проводимой терапии добавили Ари-



Примечание. *$p < 0,05$; **$p < 0,001$ – по сравнению с показателем в группе женщин с адекватным контролем АД.

Рисунок 2. Антигипертензивная терапия женщин с различной степенью контроля АД

фон ретард (79%), либо заменили им другой диуретический препарат (21%). В группе произвольной терапии (n = 1 318) ГХТ в виде монопрепарата или в составе фиксированной комбинации продолжали принимать 18%, тиазидоподобный диуретик обычного высвобождения – 20, дженерик индапамида ретард – 4, оригинальный индапамид ретард – 12% женщин. Не получали диуретик на старте исследования 46% женщин группы произвольной терапии.

В соответствии с целью настоящего исследования из числа больных с исходно высоким АД были сформированы шесть групп сравнения. Общая характеристика пациентов этих групп представлена в *таблице*. Установлено, что сравниваемые группы были неоднородны по большинству из анализируемых показателей, зарегистрированных как при включении в исследовании, так и установленных на основании изучения анамнеза заболевания. Наиболее за-

Таблица

Общая характеристика женщин с АГ, получавших антигипертензивную терапию в различных режимах

Показатель	**Без диуретика, n = 607**	**ГХТ, n = 237**	**ТПД обычного высвобождения, n = 266**	**Индапамид ретард (дженерик), n = 53**	**Арифон ретард (ранее назначенный), n = 155**
Возраст, годы	57 ± 11	58 ± 10	58 ± 11	61 ± 9	56 ± 11
ССЗ как причина обращения, абс. (%)	340 (63)	138 (66)	163 (72)	34 (69)	105 (73)
Исходно					
САД, мм рт. ст.	158 ± 17	160 ± 17	162 ± 16	160 ± 17	161± 17
ДАД, мм рт. ст.	95 ± 10	96 ± 9	96 ± 10	94 ± 10	96 ± 8
ЧСС, уд/мин	76 ± 9	76 ± 10	75 ± 8	75 ± 9	78 ± 10
Окружность талии, см	91 ± 12	92 ± 14	93 ± 13	96 ± 16	90 ±11
ИМТ, кг/м^2	29,7 ± 4,9	30,2 ± 5,6	30,4 ± 5,6	31,2 ± 5,8	30,3 ± 4,9
В анамнезе, абс. (%)					
Длительность АГ, годы	10 ± 8	11 ± 8	11 ± 8	12 ± 9	9 ± 8
Стенокардия	179 (30)	88 (37)	74 (28)	17 (33)	43 (28)
ИМ/НС	46 (8)	22 (9)	9 (3)	4 (8)	7 (5)
Инсульт/ТИА	34 (6)	17 (7)	16 (6)	–	13 (8)
Хроническая СН	160 (26)	88 (37)	80 (30)	19 (36)	44 (28)
Сахарный диабет 1/2 типа	121 (20)	39 (16)	51 (19)	12 (23)	27 (18)
Хронические болезни почек	55 (9)	23 (10)	26 (10)	3 (6)	18 (12)

Продолжение таблицы на стр. 10.

Продолжение. Начало таблицы на стр. 9.

Показатель	Без диуретика, *n* = 607	ГХТ, *n* = 237	ТПД обычного высвобождения, *n* = 266	Индапамид ретард (дженерик), *n* = 53	Арифон ретард (ранее назначенный), *n* = 155
Обращения за медицинской помощью, абс. (%)[1]:					
– в поликлинику	393 (65)	170 (72)	190 (72)	44 (83)	111 (72)
– в службу «Скорая помощь»	81 (13)	44 (19)	43 (16)	7 (13)	25 (16)
– госпитализации	39 (6)	25 (11)	21 (8)	4 (8)	12 (8)
Эффективность предшествовавшего лечения, баллы[2]:					
– оценка врача	5,6 ± 2,3	6,1± 2,1	6,0 ± 2,2	6,7 ± 1,8	5,9 ± 2,3
– оценка пациента	51 ± 24	52 ± 24	52 ± 23	55 ± 27	59 ± 25*

Примечание. ТПД – тиазидоподобный диуретик; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИМТ – индекс массы тела; ИМ/НС – инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; СН – сердечная недостаточность.

[1]Учитывались на основании опроса пациентов случаи обращения за медицинской помощью в течение трех месяцев до начала исследования.

[2]Показатель рассчитан для группы женщин, имевших обе оценки.

метными были различия в возрасте (женщины, получавшие Арифон ретард, были младше), исходном уровне АД (у женщин, получавших диуретик, оно было выше) и эффективности предшествовавшей терапии сердечно-сосудистого заболевания (в группу Арифона ретард, назначаемого впервые, чаще включали женщин с более низкой эффективностью ранее проводимого лечения). При коррекции с учетом этих различий было отмечено, что по сравнению с группой Арифона ретард (назначенного впервые) частота инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии в анамнезе была статистически значимо ($p < 0,05$) выше в группах без диуретика и с ГХТ, частота хронической сердечной недостаточности – в группе с ГХТ, хронических заболеваний почек – в группах без диуретика, с ГХТ ($p = 0,055$) и принимавших Арифон ретард до начала исследования. Кроме того, в последние три месяца до начала исследования женщины без диуретика и группы с ГХТ ($p = 0,054$) реже обращались на прием в поликлинику по поводу сердечно-сосудистого заболевания.

Изменения антигипертензивной терапии в ходе исследования

Через 12 недель исследования в группе произвольной терапии отмечено увеличение частоты назначений фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (с 17 до 19%; $p < 0,001$) и диуретиков (с 54 до 63%; $p < 0,001$). Последнее было связано, главным образом, с добавлением диуретика к антигипертензивной терапии 129 (21%) женщин, исходно его не получавших (в 17% случаев в виде фиксированной комбинации). У 60 (2,2%) женщин с исходно высоким АД диуретик, который они получали на старте исследования, был заменен на другой диуретик (в 90% случаев на Арифон ретард). Частота таких случаев была наибольшей в группе ГХТ ($df = 4$; $p < 0,001$; *рис. 3*). В группе Арифона ретард изменения в терапии были связаны со снижением частоты назначений фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (с 7 до 4%; $p < 0,001$) и увеличением частоты назначений БАБ (с 33 до 35%;

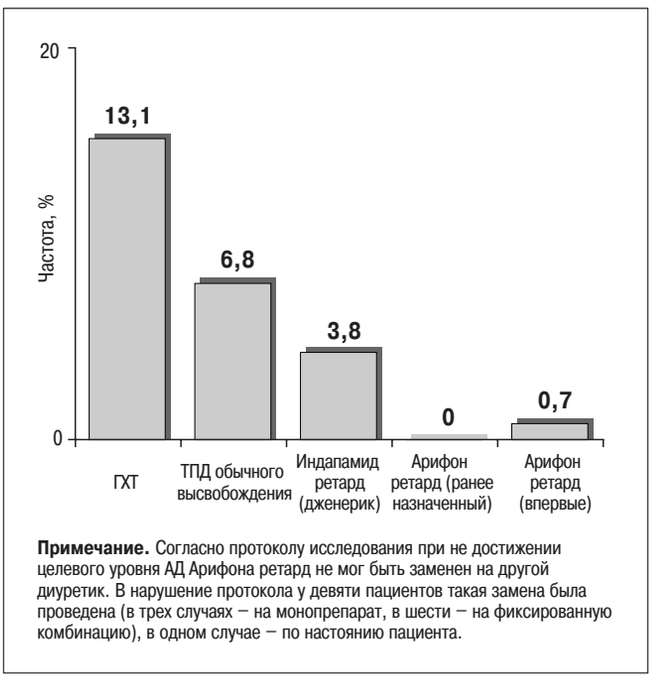


Рисунок 3. Замена диуретика препаратом этого же класса в течение 12 недель исследования

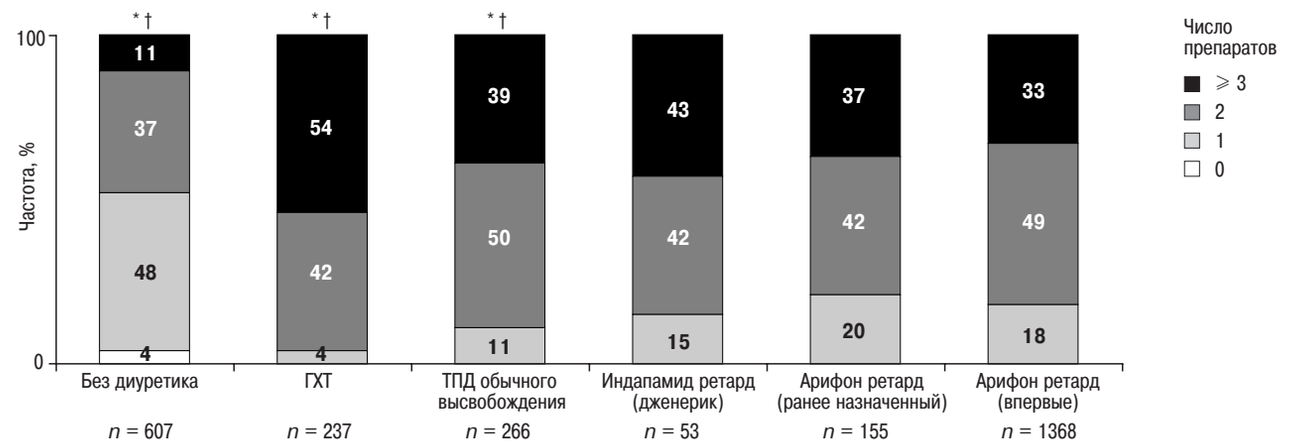
$p = 0{,}004$). Диуретик вследствие его неэффективности или развития нежелательного явления был отменен в 21 (1%) случае с одинаковой частотой в группе произвольной терапии и группе с Арифоном ретард.

Анализ терапии при завершении исследования показал, что у женщин, исходно не получавших диуретик, чаще проводилась монотерапия, реже – многокомпонентная терапия АГ (⩾ 3 препаратов одновременно; *рис. 4*). Среди женщин, принимавших на старте исследования ГХТ или тиазидоподобный диуретик обычного высвобождения, напротив, была выше частота больных, получавших многокомпонентную антигипертензивную терапию. При этом среднее число принимаемых антигипертензивных препаратов в указанных группах составило 1,5; 2,6 и 2,4 (во всех случаях по сравнению с 2,2 в группах женщин, принимавших Арифон ретард, ранее или впервые назначенный; $p < 0{,}05$).

Эффективность антигипертензивной терапии, проводимой в ходе исследования

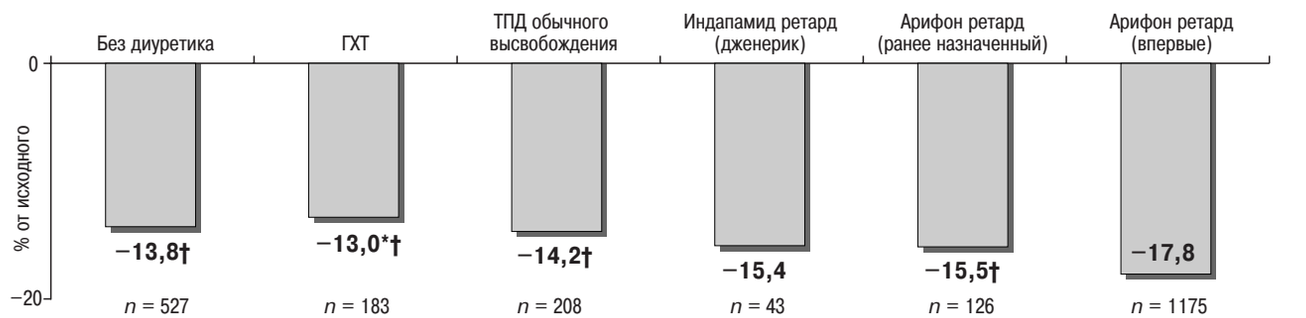
По завершению исследования повторное измерение АД было выполнено у 86% больных. Анализ результатов антигипертензивной терапии показал, что наибольшее снижение систолического АД происходило у женщин, получавших Арифон ретард, особенно в тех случаях, когда препарат был назначен впервые (*рис. 5*). В абсолютных единицах снижение систолического АД у женщин, исходно не получавших диуретик, составило 22 ± 16 мм рт. ст., в группе женщин, получавших ГХТ – 21 ± 16 мм рт. ст., тиазидоподобный диуретик обычного высвобождения – 23 ± 16 мм рт. ст., дженерик индапамида ретард – 25 ± 19 мм рт. ст., Арифон ретард до включения в исследование – 25 ± 14 мм рт. ст., Арифон ретард впервые – 31 ± 14 мм рт. ст.

Наибольшее снижение диастолического АД также было достигнуто в группе женщин, получавших



Примечание. Число препаратов «0» – для снижения АД женщины принимали средства, не входящие в пять основных классов антигипертензивных препаратов, рекомендованных ведущими кардиологическими сообществами для лечения больных АГ.
* †$p < 0{,}05$ – по сравнению с распределением в группе женщин, получавших Арифон ретард до начала (*) или с начала (†) исследования.

Рисунок 4. Интенсивность антигипертензивной терапии при завершении исследования



Примечание. Здесь и на рис. 6: при анализе не учитывались женщины, у которых диуретик, применявшийся в начале исследования, был впоследствии заменен на другой препарат этого класса (в 90% Арифон ретард; см. *рис. 3*). Величина снижения скорректирована с учетом возраста, исходного уровня систолического АД и изменений в терапии в течение 12 недель исследования (отмена, добавление или замена антигипертензивного препарата из класса ИАПФ, БАБ, БКК и/или АРА II).
*$p < 0{,}05$ – по сравнению с показателем в группе женщин, получавших Арифон ретард до начала исследования; †$p < 0{,}01$ – по сравнению с показателем в группе женщин, получавших Арифон ретард впервые.

Рисунок 5. Снижение систолического АД в результате 12-недельной антигипертензивной терапии

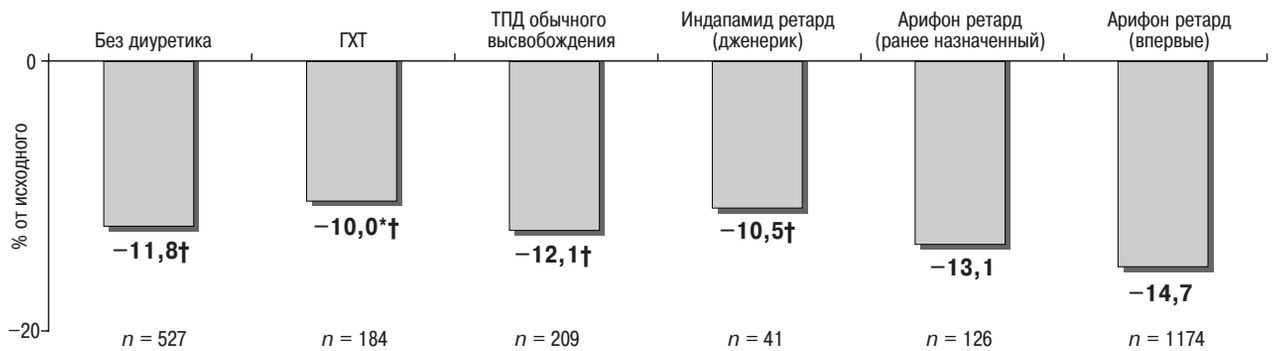
Арифон ретард (одинаковое у женщин, получавших этот препарат ранее или впервые, $p = 0{,}615$), тогда как наименьшее снижение диастолического АД – в группе женщин, получавших на старте исследования ГХТ и дженерик индапамида ретард (*рис. 6*). В абсолютных единицах снижение диастолического АД у женщин, исходно не получавших диуретик, составило 11 ± 9 мм рт. ст., в группе женщин, получавших ГХТ, – 9 ± 10 мм рт. ст., тиазидоподобный диуретик обычного высвобождения – 12 ± 10 мм рт. ст., дженерик индапамида ретард – 10 ± 8 мм рт. ст., Арифон ретард до включения в исследование – 13 ± 8 мм рт. ст., Арифон ретард впервые – 15 ± 9 мм рт. ст.

Целевой уровень АД (< 140/90 или 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом) был достигнут у 31–40% больных (в среднем в 37% случаев) в подгруппах произвольной терапии и у 55% больных группы Арифона ретард. Частота достижения целевого АД в подгруппах не различалась, тогда как с учетом исходных различий (см. *табл. 1*) ОШ такого результата лечения в группе Арифона ретард было в 2,6 (2,1–3,2) раза выше, чем в группе произвольной терапии (больные, у которых в ходе исследования была проведена замена диуретика на препарат этого же класса, не учитывались).

Показатели эффективности и переносимости 12-недельной терапии согласно оценке врачей были наибольшими в группе женщин, включенных в группу Арифона ретард. При этом «отличная» оценка (9–10 баллов по 10-бальной шкале) эффективности лечения была получена у более половины женщин, принимавших Арифон ретард еще до включения в исследование (из группы произвольной терапии), и у более 2/3 женщин, получивших препарат впервые. В группах сравнения частота отличной оценки эффективности терапии варьировала в пределах 36–41% (*рис. 7*). Переносимость терапии, включавшей Арифон ретард, не зависела от давности ее проведения, а значение показателя было статистически значимо выше, чем в группах сравнения (см. *рис. 7*). Средние оценки эффективности и переносимости, скорректированные с учетом возраста, исходного уровня систолического АД, оценки эффективности лечения, проводимого до начала исследования, и изменений в терапии в ходе исследования, в группе женщин, не получавших на старте исследования диуретика, составили 7,8 ± 1,5 и 8,8 ± 1,3 балла. В группе женщин, получавших ГХТ, оценки составили 7,8 ± 1,5 и 8,7 ± 1,2 балла, тиазидоподобный диуретик обычного высвобождения – 7,8 ± 1,4 и 8,7 ± 1,2, дженерик индапамида ретард – 8,1 ± 1,5 и 9,0 ± 1,2, Арифон ретард до начала исследования – 8,5 ± 1,4 и 9,2 ± 1,2, Арифон ретард с начала исследования – 8,9 ± 1,5 и 9,4 ± 1,3 балла.

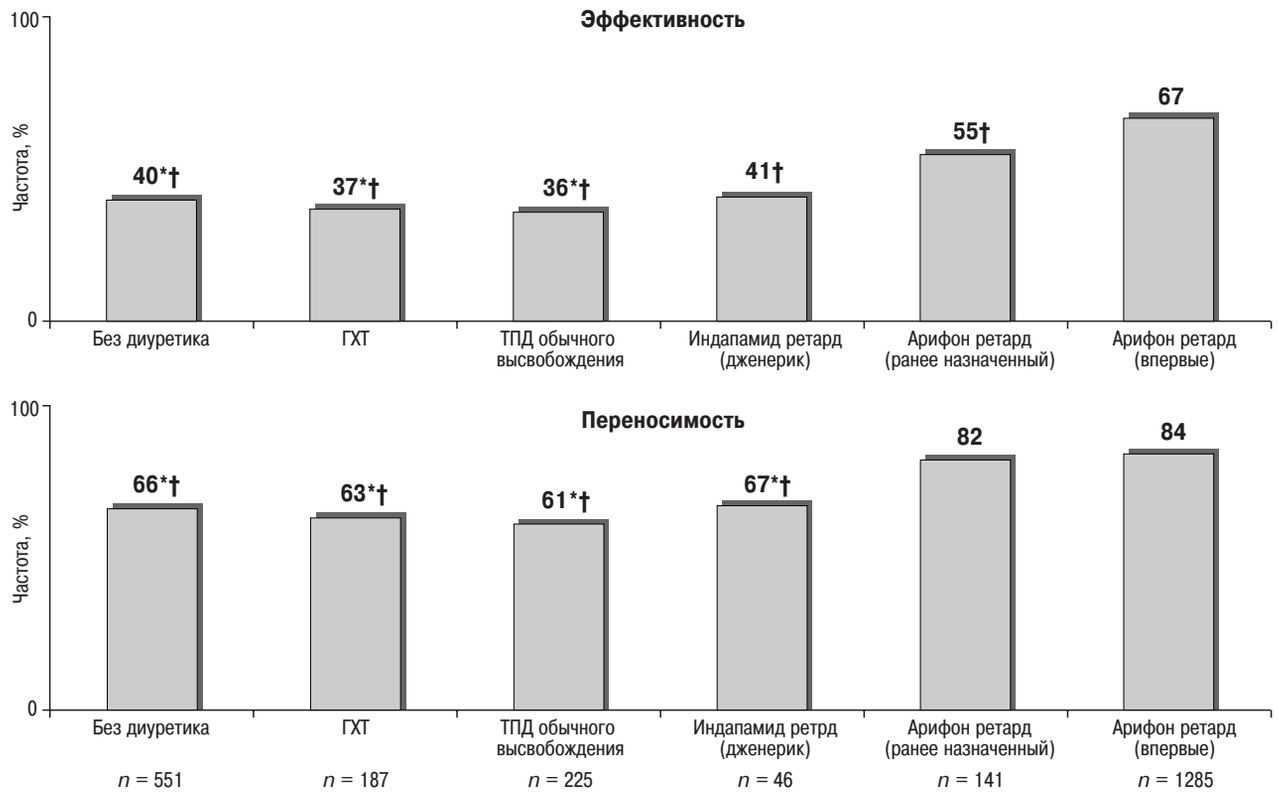
Безопасность антигипертензивной терапии

Важным компонентом безопасности антигипертензивной терапии является стабильность метаболических показателей или, по меньшей мере, отсутствие их отрицательной динамики. В настоящем исследовании данные об уровне холестерина, глюкозы натощак, креатинина сыворотки крови, калия плазмы крови и мочевой кислоты исходно и через 12 недель исследования были получены для 64, 63, 41, 20 и 24% больных, соответственно. Статистически значимое изменение отмечено для всех показателей, кроме уровня калия плазмы крови ($p = 0{,}960$). Последнее было характерно для всех женщин независимо от исходной терапии АГ, ее изменения в ходе исследования, возраста, исходного уровня АД, применения калийсберегающих или петлевых диуретиков, препаратов калия. Этот результат расходится с итогами большого числа наб-



Примечание. *$p < 0{,}05$ – по сравнению с показателем в группе женщин, получавших Арифон ретард до начала исследования; †$p < 0{,}05$ – по сравнению с показателем в группе женщин, получавших Арифон ретард впервые.

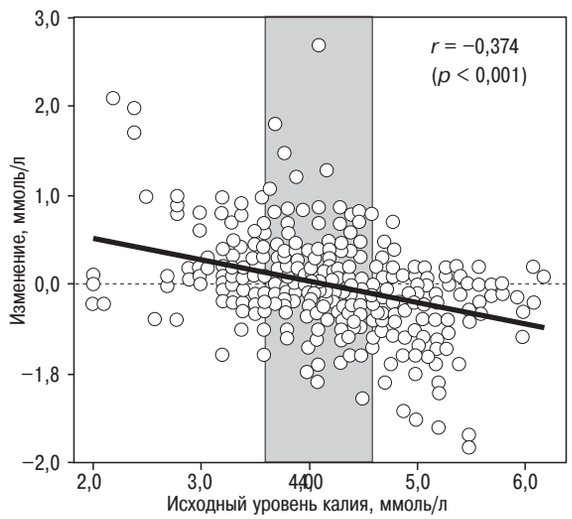
Рисунок 6. Снижение диастолического АД в результате 12-недельной антигипертензивной терапии



Примечание. Представлена частота больных, эффективности и переносимости антигипертензивной терапии которых врачами была дана отличная оценка (⩾ 9 баллов по 10-бальной шкале). Учитывались пациенты, имевшие обе оценки.
*$p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе женщин, получавших Арифон ретард до начала исследования;
†$p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе женщин, получавших Арифон ретард впервые.

Рисунок 7. Эффективность и переносимость антигипертензивной терапии женщин с АГ

людений, свидетельствующими о снижении уровня калия при применении диуретиков [14], часто именно у женщин [16]. Полученный в настоящем исследовании результат, возможно, связан с феноменом нормализации уровня калия, т.е. было установлено, что у женщин с исходно низким его уровнем (< 3,6 ммоль/л) через 12 недель происходило повышение показателя – в среднем на 0,27 ± 0,50 ммоль/л ($p < 0,001$; *рис. 8*). Напротив, у женщин с исходно высоким уровнем калия (> 4,6 ммоль/л) отмечено снижение показателя на 0,24 ± 0,43 ммоль/л ($p < 0,001$). У женщин с уровнем калия в пределах референсных значений (3,6–4,6 ммоль/л) показатель в ходе исследования не изменился ($p = 0,179$). Эта закономерность была характерна для всех женщин, независимо от особенностей проводимой терапии (наличия или отсутствия в ее составе диуретика). Не исключено, что отсутствие снижения уровня калия в плазме крови у женщин, получавших ГХТ или тиазидоподобный диуретик, связано с малым числом пациентов, принимавших диуретик в виде монотерапии (4 и 11%, соответственно, см. *рис. 4*). Кроме того, значительное чис-



Примечание. Серым фоном выделен диапазон нормальных значений уровня калия плазмы крови (3,6–4,6 ммоль/л), зарегистрированный у женщин при включении в исследование. Результаты корреляционного анализа представлены в виде коэффициента Пирсона (*r*).

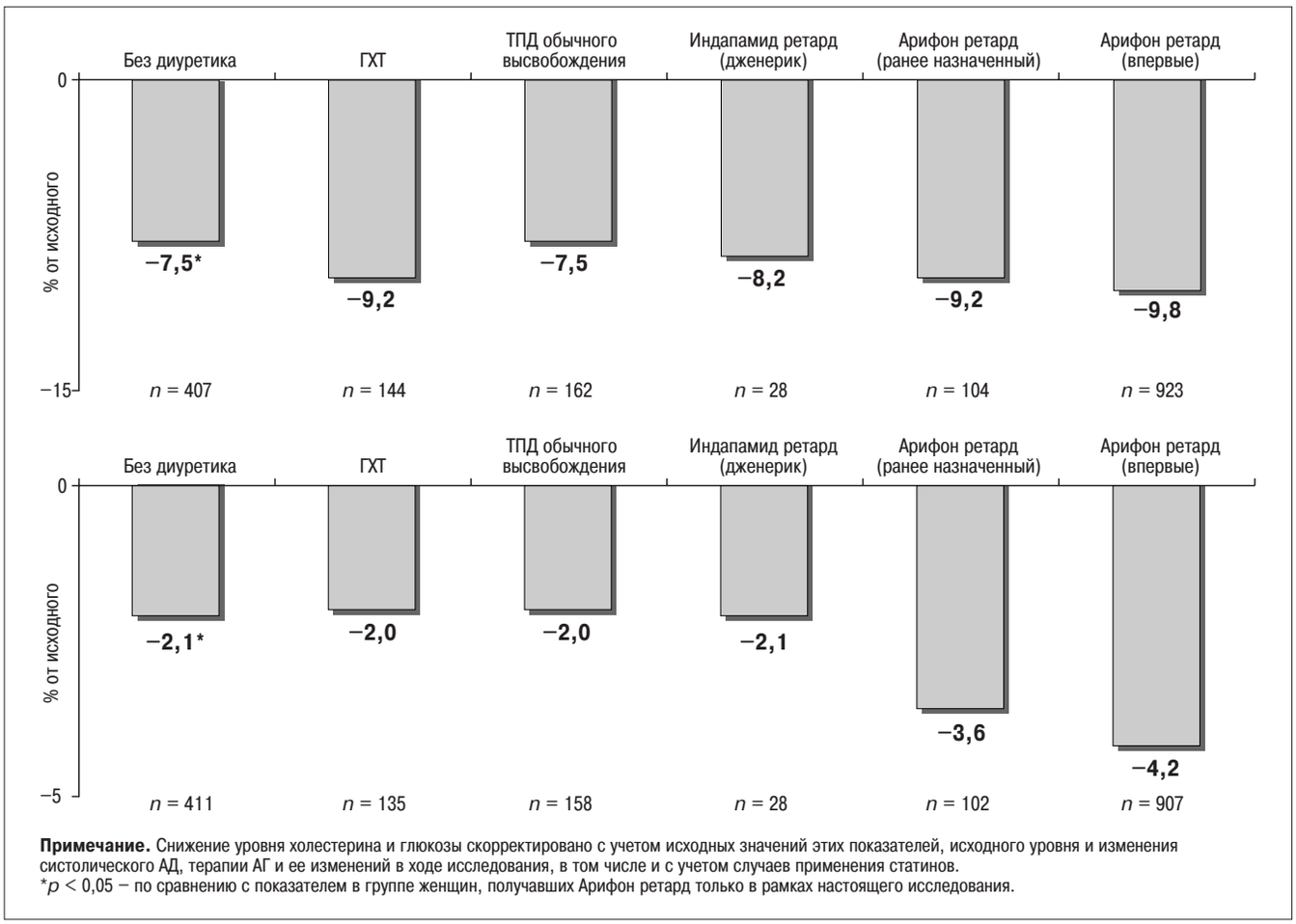
Рисунок 8. Изменение уровня калия у женщин в результате 12-недельной антигипертензивной терапии

ло женщин, принимавших эти диуретики, получали их в составе фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (в 33 и 50% случаев, соответственно), наиболее часто используемым компонентом которых являются ИАПФ, для которых, в свою очередь, известен противоположный диуретикам гиперкалиемический эффект [17].

Как отмечалось выше, в результате 12-недельной терапии женщин с АГ отмечено снижение уровня холестерина в среднем на 0,6 ± 0,8 ммоль/л ($p < 0{,}001$), уровня глюкозы плазмы крови натощак – на 0,3 ± 0,8 ммоль/л ($p < 0{,}001$). Отмечено также небольшое, но статистически значимое снижение креатинина и мочевой кислоты – на 2 ± 22 ($p < 0{,}001$) и 3 ± 43 мкмоль/л ($p = 0{,}032$), соответственно. Наименьшее снижение уровня холестерина и глюкозы отмечено в группе женщин, не получавших на старте исследования диуретик, наибольшее – в группе женщин, принимавших Арифон ретард только в рамках настоящего исследования (*рис. 9*). Снижение уровня креатинина и мочевой кислоты в группах сравнения было сопоставимым.

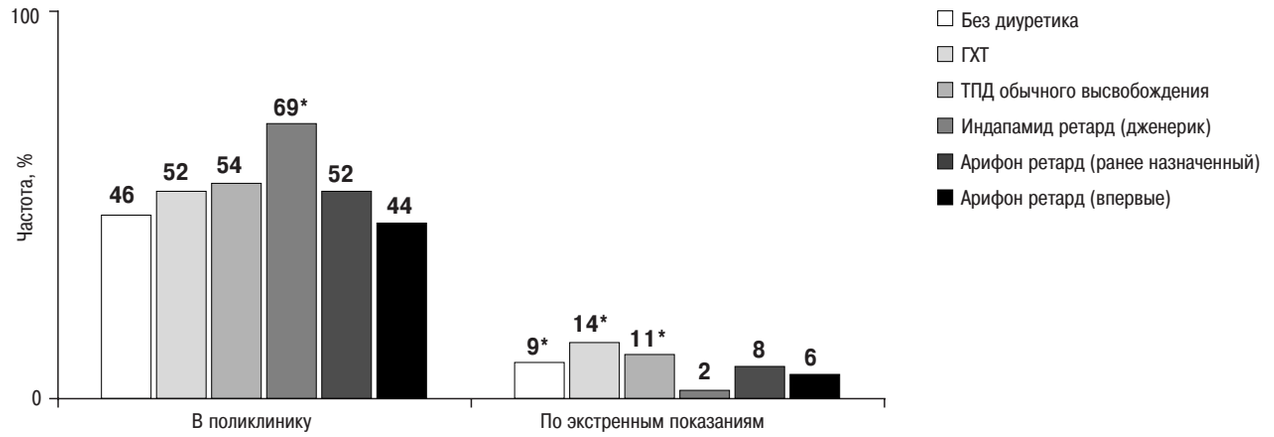
Обращения за медицинской помощью

Важным результатом антигипертензивной терапии, несомненно, должно стать снижение частоты обращений за медицинской помощью, главным образом, по экстренным показаниям. Ранее нами было показано, что добавление Арифона ретард к терапии женщин с неконтролируемой АГ позволяет почти вдвое снизить потребность обращения за медицинской помощью, преимущественно в результате снижения частоты вызовов службы «Скорая помощь» [18]. В рамках настоящего исследования наибольшая частота обращений в поликлинику была отмечена в группе женщин, принимавших дженерик индапамида ретард (*рис. 10*). Скорректированное ОШ этого с учетом различий групп сравнения в исходных характеристиках (см. *табл. 1*), особенностей ранее проводимой терапии и ее изменений в ходе исследования, в группе с дженериком индапамида ретард составило по сравнению с группой Арифона ретард, назначенного в соответствии с протоколом исследования АФИНА – 2,6 (1,3–5,6). Статистически значимых различий при сравнении с другими группами отмечено не было.



Примечание. Снижение уровня холестерина и глюкозы скорректировано с учетом исходных значений этих показателей, исходного уровня и изменения систолического АД, терапии АГ и ее изменений в ходе исследования, в том числе и с учетом случаев применения статинов.
*$p < 0{,}05$ – по сравнению с показателем в группе женщин, получавших Арифон ретард только в рамках настоящего исследования.

Рисунок 9. Изменение уровня холестерина (вверху) и глюкозы плазмы крови натощак (внизу) у женщин в зависимости от проводимой терапии



Примечание. Обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям включали хотя бы однократный вызов службы «Скорая помощь» и/или госпитализацию по причине сердечно-сосудистого заболевания, а также случаи (n = 4) фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.
*p < 0,05 – по сравнению с показателем в группе Арифона ретард, назначенного в соответствии с протоколом исследования, скорректировано с учетом факторов, с которыми были связаны различия групп сравнения (см. *табл. 1*).

Рисунок 10. Обращения женщин за медицинской помощью в течение 12 недель исследования

Частота обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям (в службу «Скорая помощь» и госпитализации по причине высокого АД или болезни сердца) была наибольшей в группе женщин с ГХТ (см. *рис. 10*). Коррекция с учетом известных характеристик (см. *табл. 1*), а также особенностей терапии и ее изменений в ходе исследования, частоты обращений за период исследования в поликлинику (случаи обращения в соответствии с протоколом исследования не учитывались) показала, что вероятность обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям по сравнению с группой Арифона ретард была выше в группе без диуретика в 2,1 (1,3–3,2) раза, в группе ГХТ – в 2,7 (1,5–4,7) раза, в группе женщин, получавших тиазидоподобный диуретик обычного высвобождения – в 2,1 (1,1–3,7) раза. В группах с индапамидом ретард (оригинальным или его дженериком) подобных отличий обнаружено не было.

Таким образом, применение в терапии женщин с АГ оригинального индапамида ретард позволяет добиться лучшего контроля АД, чем терапия без диуретика, терапия с ГХТ или с тиазидоподобным диуретиком обычного высвобождения. Отмечено, что применение оригинального индапамида ретард сопровождается снижением риска обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям более чем в два раза. Эти результаты согласуются с лучшей оценкой эффективности и переносимости терапии, включавшей Арифон ретард, которую дали врачи по итогам 12-недельной терапии женщин с неконтролируемой АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560–72.
2. Khan N.A., Hemmelgarn B., Herman R.J., et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2-therapy. Can J Cardiol 2009; 25(5): 287–98.
3. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L., et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2007; 30: 162–72.
4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6): 1105–87.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертонией: представления врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). Артериальная гипертензия 2002; 8(5): 165–8.
6. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертония у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2008; 4(1): 5–13.

7. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективность лечения артериальной гипертонии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья 2008; 3(4): 5–13.
8. Fan X., Han Y., Sun K., et al. Sex differences in blood pressure response to antihypertensive therapy in Chinese patients with hypertension. Ann Pharmacother 2008; 42(12): 1772–81.
9. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43(1): 4–9.
10. Ames R.P. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. Am J Cardiol 1996; 77(6): 12–6.
11. Baguet J.P., Legallicier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Clin Drug Investig 2007; 27(11): 735–53.
12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. Drug Saf 2001; 24(15): 1155–65.
13. Asmar R. Efficacy and safety of indapamide 1.5 mg sustained release coated tablets in the therapy of arterial hypertension. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1998; 47(2): 94–104.
14. Morgan D.B., Davidson C. Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. Br Med J 1980; 280(6218): 905–8.
15. Van Wijk B.L., Klungel O.H., Heerdink E.R., de Boer A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? Ann Pharmacother 2006; 40(1): 15–20.
16. Toner J.M., Ramsay L.E. Thiazide-induced hypokalaemia; prevalence higher in women. Br J Clin Pharmacol 1984; 18(3): 449–52.
17. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 326(7404): 1427.
18. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективное лечение артериальной гипертонии у женщин снижает шансы обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Результаты исследования АФИНА. Кардиология 2009; 49(5).

Обновленные данные мета-анализа эффективности антигипертензивных средств в снижении артериального давления

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении артериальной гипертонии (АГ), частота контролируемых случаев заболевания в Европе и США остается на субоптимальном уровне. По этой причине по-прежнему существует необходимость в оптимизации стратегии лечения гипертонии, что позволило бы повысить число больных с контролируемым течением АГ. Целью настоящего исследования явилось изучение относительной эффективности различных антигипертензивных средств, широко используемых во Франции для снижения систолического и диастолического артериального давления (АД). В результате были обновлены данные ранее опубликованного мета-анализа, число анализируемых препаратов увеличилось с 13 до 19. Всего в мета-анализ были включены результаты 80 рандомизированных контролируемых клинических исследований, проведенных в период с 1973 по 2007 г. и включавших 10 818 пациентов. В указанных исследованиях анализировалась эффективность 19 препаратов, 16 из которых были включены в итоговый анализ: гидрохлортиазид, индапамид замедленного высвобождения, атенолол, амлодипин, лерканидипин, манидипин, эналаприл, рамиприл, трандолаприл, кандесартан цилексетил, ирбесартан, лозартан, олмесартан медоксомил, телмисартан, вальсартан и алискирен. Для каждого препарата вычислялось взвешенное среднее снижение систолического и диастолического АД. В мета-анализе не были учтены по причине несоответствия критериям включения результаты исследований антигипертензивной эффективности фуросемида, спиронолактона и циклетанина. Проведенный мета-анализ показал, что наиболее заметное снижение систолического АД в течение 8–12 нед происходило в результате применения диуретиков. В частности, применение индапамида замедленного высвобождения (1,5 мг/сут) приводило к большему снижению систолического АД (взвешенное среднее различие по сравнению с исходным значением составило 22,2 мм рт. ст.), чем при применении любого другого антигипертензивного средства (независимо от их дозы). Взвешенное среднее снижение диастолического АД по классам антигипертензивных препаратов практически не различалось и варьировалось от –10,3 (антагонисты рецепторов ангиотензина II) до –11,4 мм рт. ст. (β-адреноблокатор атенолол и блокаторы кальциевых каналов). Таким образом, обновление данных мета-анализа, опубликованного ранее, подтвердило, что индапамид замедленного высвобождения (1,5 мг/сут) является наиболее эффективным средством для снижения систолического АД в течение 8–12 нед, что является ключевым элементом профилактики кардиоваскулярных осложнений у больных АГ.

Источник: *Baguet J.P., Legallicier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Clin Drug Investig. 2007; 27(11): 735–53.*

КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО УМСТВЕННЫМ ТРУДОМ

С целью изучения распространенности компонентов метаболического синдрома (МС) у мужчин и женщин трудоспособного возраста, занимающихся преимущественно умственным трудом, обследованы 1 600 работников банковских офисов (женщин и мужчин). Выявлено, что женщины, занимающиеся умственным трудом, имеют высокую распространенность МС. Самым частым по встречаемости его компонентом было абдоминальное ожирение (44%), на втором месте оказалась АГ (25,4%), к которой приближались гипергликемия – 24,6% и снижение ЛПВП – 24,3%, а гипертриглицеридемия наблюдалась относительно редко – в 12,6% случаев. У 2% лиц выявлен сахарный диабет. Распространенность МС существенно зависела от используемого критерия диагностики и пола. Метаболический синдром диагностирован по критериям Международной федерации диабета (IDF) у 17,9% обследованных, по критериям ATP III (в модификации 2005 г.) – у 16,2%. При этом в структуре МС у женщин, в отличие от мужчин, несколько чаще присутствует сочетание ожирения, дислипидемии и гипергликемии. Кроме того, для женщин характерно нарастание частоты МС преимущественно после 40 лет. При изучении факторов образа жизни выявлено, что наличие МС четко ассоциировано с малоподвижным образом жизни, который был характерен для обследованных работников умственного труда, особенно женщин.

Ключевые слова: женщины, метаболический синдром, распространенность.

This trial studied prevalence of components of metabolic syndrome (MS) in mentally working men and women. 1,600 bank office workers (men and women) were examined. It was shown that mentally working women have a high prevalence of MS. The most frequent component of it is abdominal obesity (44%), the second place keep arterial hypertension (25.4%), and the prevalence of hyperglycemia was just the same – 24.3%, and hypertriglyceridemia was rare symptom – it was detected only in 12.6% of cases. 2% of people had diabetes mellitus. The prevalence of MS depended on criteria of diagnostics and sex. MS was diagnosed according to the International Diabetes Federation (IDF) criteria in 17.9% of examined people, and according to the ATP III criteria (in modification 2005) – in 16.2% of workers. The structure of MS in women is characterized by more frequent combination of obesity, dislipoproteinemia, and hyperglycemia, than in men. Besides, the frequency of MS in women rises predominantly after 40 years old. While factors of life mood were studied, it was shown that presence of MS was distinctly associated with slow-moving life mood, which was typical in examined mental working persons, especially women.

Key words: women, metabolic syndrome, prevalence.

О.П.Ротарь, К.А.Киталаева, М.В.Авдеева, В.Н.Солнцев, С.Б.Анохин, В.А. Барт, Л.С.Коростовцева, В.В.Иваненко, Е.В.Литвиненко, А.О.Конради
Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Конради Александра Олеговна, *профессор, заведующая НИО АГ ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова»*

Адрес: *197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.*

В течение последних десятилетий метаболический синдром (МС) стал ведущей междисциплинарной проблемой, актуальной как для эндокринологии, так и для кардиологии. Несмотря на активное изучение МС и бурное обсуждение в научной литературе связанных с ним проблем, до сих пор отсутствует четкое понимание патогенеза этого синдрома, а также его роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Очевидно, что распространенность синдрома существенно зависит от особенностей популяции, этнических факторов, характера образа жизни [1]. При этом распространенность МС в России изучена мало, а его особенности у лиц различного пола и профессий почти не изучались.

Умственный труд сопровождается, как правило, малоподвижным образом жизни и высоким психосоциальным стрессом – факторами, способствующими формированию ряда компонентов МС. Среди лиц, занимающихся преимущественно умственным трудом, может наблюдаться высокая распространенность ожирения и, соответственно, дислипидемии и нарушений углеводного обмена. Более того, умственный труд с высоким психоэмоциональным напряжением создает условия для хронического ментального стресса, играющего роль в развитии артериальной гипертензии (АГ). Поскольку в России занятость женщин в большинстве сфер с преимущественно умственным трудом (образование, здравоохранение, а также в области финансово-экономической, административной и социальной деятельности и деятельности, связанной с подготовкой информации, оформлением доку-

ментации и учетом), существенно больше, чем мужчин [2], то не исключено, что роль этого фактора в сердечно-сосудистом риске женщин крайне велика. Кроме того, существуют четкие половые различия эпидемиологии отдельных компонентов МС, особенно ожирения и АГ [3–4], что делает необходимым изучение этой проблемы только в соотнесении с полом.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности компонентов МС у мужчин и женщин трудоспособного возраста, занимающихся преимущественно умственным трудом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Организация скринингового обследования

Обследование выполнено непосредственно на рабочих местах при помощи специально созданных скрининговых бригад, которые прошли предварительный тренинг по выявлению кардиометаболических факторов риска и методики заполнения вопросника. В состав каждой бригады входили врач, который осуществлял заполнение анкеты и измерение артериального давления (АД), и медицинская сестра, выполнявшая измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер, а также забор крови натощак (с 9.00 до 11.00) для лабораторных исследований.

АД измерялось в положении сидя с упором для спины после 10-минутного отдыха на правой руке. Измерение АД выполнялось три раза с интервалом в 1 минуту. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений. Частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась после последнего измерения АД по частоте пульса, посчитанной за 30 секунд и умноженной на 2. Измерения АД и ЧСС осуществлялись до выполнения забора крови. Окружность талии измерялась специальной сантиметровой лентой, регулирующей ее натяжение, в положении стоя в конце выдоха. Лента располагалась строго горизонтально на уровне crista iliaca [5].

Вопросник включал паспортные данные, анализ образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. За отягощенную наследственность принималось наличие заболевания (фактора риска) у родственников первой линии родства (отец, мать, брат, сестра). Отношение к курению классифицировалось как курение в настоящее время, курение в прошлом или отсутствие курения. Потребление алкоголя оценивалось исходя из частоты и объема потребления спиртных напитков и классифицировалось как отсутствие употребления или крайне редкое употребление (реже одного раза в месяц менее 50 мл чистого алкоголя), регулярное употребление в небольших количествах (от одного раза в месяц до двух раз в неделю, от 50 до 100 мл чистого алкоголя за день) и регулярное употребление (более двух раз в неделю). Уровень физической активности классифицировался как отсутствие регулярных физических нагрузок (малоподвижный образ жизни), регулярные физические нагрузки менее трех раз в неделю и регулярные нагрузки три и более раз в неделю.

Критерии метаболического синдрома

I. Критерии ВОЗ (1999 г.) – сахарный диабет (СД), или нарушение толерантности к глюкозе, или гипергликемия натощак, или инсулинорезистентность (определенная методом клемпа) и, по крайней мере, два из следующих критериев:

1) ИМТ > 30 кг/м^2 и/или соотношение окружности талии к окружности бедер > 0,90 у мужчин и > 0,85 у женщин;

2) триглицериды ⩾ 1,7 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 0,9 ммоль/л у мужчин и < 1,0 ммоль/л у женщин;

3) АД ⩾ 140/90 мм рт. ст.;

4) микроальбуминурия – экскреция альбумина с мочой > 20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин ⩾ 30 мг/г [6].

II. Критерии NCEP-ATP III (2001–2005 гг.) – любые три или более из следующих критериев:

1) окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин;

2) триглицериды ⩾ 1,7 ммоль/л;

3) систолическое АД ⩾ 130 и/или диастолическое АД ⩾ 85 мм рт. ст. или проводится антигипертензивная терапия;

4) холестерин ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин;

5) глюкоза плазмы ⩾ 6,1 ммоль/л (в модификации 2005 г. – ⩾ 5,6 ммоль/л) [6–7].

III. Критерии IDF (2005 г.) – абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ⩾ 94 см, у женщин ⩾ 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:

1) триглицериды ⩾ 1,7 ммоль/л или же проводится гиполипидемическая терапия;

2) холестерин ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин;

3) систолическое АД ⩾ 130 и/или диастолическое АД ⩾ 85 мм рт. ст. или проводится антигипертензивная терапия;

4) уровень глюкозы в плазме крови ⩾ 5,6 ммоль/л [8].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов статистичес-

ких программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) и SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). При первичном анализе данных для проверки правильности их ввода, оценки вида одномерных и многомерных распределений и поиска возможных аномальных наблюдений использованы методы первичного и разведочного анализов. Для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий χ^2. Для оценки отличий количественных признаков между группами (при их распределении, близком к нормальному) использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Чтобы провести попарное сравнение, использовался метод Шеффе. Симметризация с помощью логарифмирования применялась для показателей, имеющих заметно асимметричное распределение. Анализ зависимостей количественных переменных проводился с помощью корреляционного анализа по Спирмену с представлением результатов сравнения в виде соответствующего коэффициента ρ_S. Для сопоставления критериев МС использовался также коэффициент согласия к (каппа). Одиночные различия считались значимыми при $p < 0,05$. Данные приведены в виде $M \pm \sigma$, а в отдельных случаях указана также медиана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2008 г. обследованы 1 600 работников офисов одного из банков Санкт-Петербурга в возрасте от 20 до 65 лет. Охваченность работников соответствующих офисов составила более 80% от общего числа работающих. Все обследуемые приходили на работу натощак. Лица, которые не выполнили этого условия, в исследование не включались.

При первичной обработке анкет и при работе с базой данных 36 анкет (2,4%) были признаны непригодными к обработке, так как либо не содержали сведений, позволяющих судить о наличии критериев МС, либо имели более пяти незаполненных пунктов, либо содержали противоречащие друг другу сведения. Кроме этого, три образца сыворотки оказались непригодными для биохимического анализа. Таким образом, всего были проанализированы данные 1 561 анкеты.

Клиническая характеристика обследованной группы лиц приведена в *таблице 1*. Особенностью обследованной популяции явилось большее количество женщин, которые и стали основным объектом исследования. При этом отмечена относительно низкая распространенность таких факторов риска, как курение и алкоголь. Так, если по данным выборочных обследований в популяции России курят до 67% мужчин [6], то в нашей выборке курил лишь каждый третий. Возможно, что это отражает особенности структуры факторов риска у лиц с высшим образованием, занимающихся интеллектуальным трудом. Напротив, доля лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, что косвенно связано с условиями труда, оказалась крайне высокой и составила более 50%. Это в определенной мере связано и с высоким индексом массы тела (ИМТ) в группе. Как и следовало ожидать, доля курящих и употребляющих алкоголь была выше среди мужчин, тогда как низкая физическая активность была больше характерна для женщин.

Компоненты метаболического синдрома и их распространенность

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия определялась либо по уровню АД при скрининговом обследовании выше порогового значения, либо по наличию у пациента регулярной терапии по поводу АГ антигипер-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц – работников банка

Показатель	Всего (n = 1 561)	Мужчины (n = 338)	Женщины (n = 1223)	p
Возраст, годы (медиана, квартили, среднее)	38 (30, 48), 38,5	38 (30, 49), 39,6	37 (30, 47), 38,2	0,03
ИМТ, кг/м^2	25,2 ± 4,9	26,6 ± 4,0	24,8 ± 5,0	0,001
Курение, n (%):				
– в прошлом	192 (15,6)	72 (21,7)	169 (13,9)	0,001
– в настоящее время	435 (28,2)	120 (36,4)	315 (25,9)	0,001
Употребление алкоголя, n (%):				
– регулярно	245 (15,6)	109 (32,5)	136 (11,1)	0,001
– спорадически	1134 (73)	209 (62,4)	925 (76,0)	0,001
Малоподвижный образ жизни, %	825 (53)	147 (43,8)	678 (55,7)	0,001

тензивными препаратами. По последнему критерию при нормальных показателях АД на момент осмотра к лицам с АГ было отнесено лишь 29 (21,8%) больных. Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, выбор критерия диагностики очень существенно влиял на показатель распространенности такого фактора, как АГ. Пороговые значения 130/85 мм рт. ст., применяющиеся в большинстве международных рекомендаций по критериям МС, выявляют большее число пациентов с данным факторов риска. В связи с этим они далее были использованы нами при сравнении распространенности по подгруппам. При этом в целом для данной возрастной группы распространенность АГ оказалась высокой, особенно у мужчин, что косвенно может быть связано с условиями труда. Обращает на себя внимание хорошая осведомленность о своем состоянии, что, возможно, связано с высоким уровнем образования. Более 80% больных, у которых при скрининговом обследовании были выявлены высокие значения АД, сами считали его повышенным, и им уже было известно о наличии у них АГ. Важно, что в большинстве случаев критерий высокого АД для верификации МС мог быть определен на основании измерения давления, так как целевой уровень АД на фоне антигипертензивной терапии был зарегистрирован у незначительного числа больных, что отражает ситуацию с низким контролем этого фактора риска в мире и в России, в частности. Так, среди женщин, которые были осведомлены о наличии АГ, получали терапию только 103 из 244 (42%), тогда как у мужчин этот показатель составил лишь 27,5% (30 из 109). Эти данные в целом согласуются с результатами эпидемиологических исследований АГ в России [10], отражающих лучшую осведомленность об АГ и регулярность терапии именно у женщин.

Ожирение

В *таблице 3* приведена распространенность ожирения по различным критериям. Как видно из

Таблица 2

Распространенность АГ среди обследованных лиц по различным критериям

Критерий	Всего, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	*p*
АД ⩾ 140/90 мм рт. ст.	364 (23,3)	153 (45,3)	211 (17,3)	0,001
АД ⩾ 130/85 мм рт. ст.	519 (33,3)	208 (61,5)	311 (25,4)	0,001
Принимают:				
– антигипертензивные препараты	133 (8,5)	30 (8,9)	103 (8,4)	0,79
– из них с АД < 130/85 мм рт. ст.	29 (1,9)	5 (1,5)	24 (2,0)	0,56
Считают свое АД повышенным	353 (22,6)	109 (32,3)	244 (20,0)	0,001
Отягощенная наследственность по АГ	1 086 (74,8)	200 (68,5)	886 (76,4)	0,006
Изолированная систолическая АГ*	35 (2,2)	10 (3,0)	25 (2,0)	0,31

Примечание. *Систолическое АД ⩾ 140 мм рт. ст., диастолическое АД < 90 мм рт. ст.

Таблица 3

Распространенность ожирения по различным критериям

Критерий	Всего, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	*p*
ИМТ ⩾ 25 кг/м^2	705 (45,2)	222 (65,7)	483 (39,5)	0,001
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м^2)	460 (29,5)	157 (46,5)	303 (24,8)	0,001
Ожирение I ст. (ИМТ 30–34,9 кг/м^2)	188 (12,0)	57 (16,9)	131 (10,7)	0,001
Ожирение II ст. (ИМТ 35–39,9 кг/м^2)	38 (2,4)	6 (1,8)	32 (2,6)	0,20
Ожирение III (ИМТ ⩾ 40 кг/м^2)	19 (1,2)	2 (0,6)	17 (1,4)	0,12
ОТ > $102_{мужч}$ / $88_{женщ}$ см	396 (25,4)	89 (26,3)	307 (25,1)	0,65
ОТ > $94_{мужч}$ / $80_{женщ}$ см	712 (45,6)	174 (51,5)	538 (44,0)	0,014
ОТ/ОБ > $0{,}9_{мужч}$ / $0{,}85_{женщ}$ см	355 (22,7)	179 (53,0)	176 (14,4)	0,001
Считают свою массу тела избыточной	744 (47,7)	153 (45,3)	591 (48,3)	0,32
Отягощенная наследственность по ожирению	647 (42,1)	118 (35,4)	529 (44,0)	0,005

Примечание. ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер.

представленных данных, осведомленность о наличии ожирения была достаточно хорошей, причем нередко женщины считали свою массу тела избыточной, тогда как по существующим критериям они имели нормальные ИМТ и окружность талии. Этот факт, по-видимому, связан с критическим отношением женщин к своему внешнему виду и строгим современным эталоном красоты. Морбидное ожирение наблюдалось редко.

Абдоминальное ожирение по данным измерения окружности талии при нормальных значениях ИМТ было обнаружено в 103 (6,6%) случаях. Наоборот, при повышенном ИМТ нормальные значения окружности талии были отмечены у 96 (6,2%) человек. Самая большая распространенность ожирения было выявлена по критериям IDF (повышение окружности талии > $94_{мужч}$ / $80_{женщ}$ см) и составила 45,6%. Отметим, что среди лиц, у которых окружность талии оказалась в пределах от критериев IDF до критериев ATP III (то есть у мужчин от 94 до 102 см, а у женщин от 80 до 88 см; 316 обследованных), ожирение по показателю ИМТ имели только 229 (72,5%) человек. Оставшиеся лица в дальнейшем могли быть отнесены в группу МС только за счет умеренного повышения ОТ. Условный «прирост» больных с ожирением при снижении порога для окружности талии наблюдался у женщин не в меньшей степени, чем у мужчин. Наличие абдоминального ожирения выявлялось почти в два раза чаще по критериям IDF, чем по ATP III.

Гипергликемия

За повышение уровня глюкозы плазмы принимались значения, используемые в различных определениях МС (⩾ 5,6 или 6,1 ммоль/л). СД 2 типа диагностировался при повышении уровня глюкозы натощак ⩾ 7,0 ммоль/л, при этом все случаи впервые выявленного СД были подтверждены повторным измерением уровня гликемии натощак. В обследуемой выборке были впервые выявлены 39 случаев СД. Отметим, что в протокол данного исследования не был включен глюкозотолерантый тест, с помощью которого можно было бы выявить лиц, имеющих нарушение углеводного обмена при нормальном уровне гликемии натощак. Важно, что при относительно небольших различиях в распространенности ожирения частота гипергликемии натощак в группе женщин выявлялась в два раза реже, чем среди мужчин (*табл. 4*).

Гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП

Гипертриглицеридемия оценивалась на основании повышения уровня триглицеридов ⩾ 1,7 ммоль/л и была зарегистрирована у 242 (15,5%) человек: у 88 (26,0%) мужчин и 154 (12,6%) женщин ($p < 0,001$). У мужчин снижение уровня ЛПВП < 1,03 ммоль/л было отмечено у 77 (22,8%) человек, у женщин уровень < 1,29 ммоль/л отмечен в 302 (24,3%) случаях (по сравнению с группой мужчин $p = 0,57$). Всего распространенность этого критерия МС составила 23,9%. Возрастные различия в отношении данного показателя были не столь выражены, как для других факторов риска.

Таким образом, наиболее распространенным компонентом МС среди лиц трудоспособного возраста, в первую очередь женщин, занимающихся преимущественно умственным трудом, оказалось абдоминальное ожирение. На втором месте по встречаемости была АГ, далее – гипергликемия. В целом среди обследованных хотя бы один компонент МС был зарегистрирован в 69,2% случаев: у 89,9% мужчин и 61,7% женщин.

Распространенность метаболического синдрома

При анализе частоты сочетаний различных компонентов МС были выбраны критерии с более низкими пороговым значениями для диагностики каждого состояния. Таким образом, для АГ это было АД ⩾ 130/85 мм рт. ст. (или проводимое лечение), для ожирения – окружность талии > 94/80 см, для уровня глюкозы – > 5,6 ммоль/л. Иными словами, использовались пороговые значения критериев, предложенные экспертами IDF (2005 г.).

Таблица 4

Распространенность повышенного уровня глюкозы плазмы крови натощак и СД 2 типа среди обследованных лиц

Критерий	Всего, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	*p*
Глюкоза, ммоль/л:				
> 5,6	443 (28,4)	142 (42,0)	301 (24,6)	0,001
> 6,1	192 (12,4)	68 (20,1)	124 (10,1)	0,001
СД 2 типа	47 (3,0)	15 (4,4)	32 (2,6)	0,08
Впервые выявленный СД	39 (2,5)	14 (4,1)	25 (2,0)	0,03

В *таблице 5* приведены частоты различных попарных сочетаний компонентов МС. Как видно из представленных данных, наиболее частым сочетанием были абдоминальное ожирение и АГ. В целом у женщин это сочетание встречалось в два раза реже, чем у мужчин ($p < 0,01$). Кроме того, если у мужчин на втором месте по частоте было сочетание АГ и гипергликемии, то для группы женщин наиболее характерным было сочетание ожирения с дислипидемией или гипергликемией.

В *таблице 6* приведена частота собственно МС в группах обследованных лиц в зависимости от используемого критерия диагностики. Поскольку в исследовании не использовался прямой метод оценки инсулинорезистентности при помощи клемп-теста, то за диагностические критерии МС принимались СД и гипергликемия (уровень глюкозы плазмы крови натощак ⩾ 6,1 ммоль/л). Это обстоятельство может занижать распространенность МС по критериям ВОЗ, которые неудобны для скрининговых исследований и в последнее время используются редко. В связи с этим в дальнейшем результаты диагностики МС с использованием критериев ВОЗ не приводятся.

Как видно из представленных данных, критерии IDF дают самую высокую распространенность синдрома, что связано с особенностями диагностики ожирения (низкие пороговые значения для окружности талии). Поскольку в обследованной группе лиц распространенность ожирения была велика (по этому критерию – у 45,6%), то и распространенность МС оказалась большей, в том числе и среди женщин.

На *рисунках 1* и *2* приведены показатели распространенности МС в различных возрастных группах. У женщин пик частоты МС приходился на возрастные группы старше 40 лет, тогда как у мужчин – на 5–10 лет ранее.

Таким образом, в обследованной популяции лиц трудоспособного возраста частота МС оказалась высокой, даже выше, чем в российской популяции лиц в возрасте 45–65 лет [11]. Важно отметить, что у женщин встречаемость МС была ниже, чем у мужчин, что совпадает с данными популяций ряда стран Европы (Франция [12], Италия [13], Финляндия [14]), но отличается от популяции г. Новосибирска, где среди женщин МС выявляли чаще, чем у мужчин. С учетом того, что обследованная нами популяция была значительно моложе, чем в Новосибирске (45–65 лет), распространенность синдрома в нашей выборке оказывается существенно более высокой [11]. Если сравнить с

Таблица 5

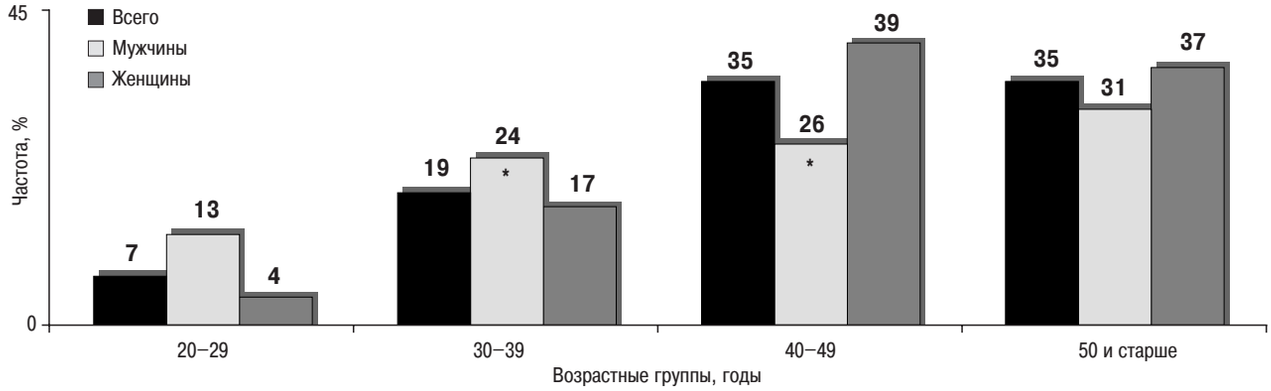
Частота различных парных сочетаний компонентов МС в обследованной выборке

Критерии	Всего, абс. (%) *n* = 1570	Мужчины, абс. (%) *n* = 338	Женщины, абс. (%) *n* = 1232	*P*
Ожирение + ТГ	168 (10,7)	68 (20,1)	100 (8,1)	0,001
Ожирение + ЛПВП	231 (14,7)	54 (16,0)	177 (14,4)	0,46
Ожирение + АГ	377 (24,2)	134 (39,6)	243 (19,9)	0,001
Ожирение + глюкоза	287 (18,4)	92 (27,2)	195 (15,9)	0,001
ТГ + ЛПВП	131 (8,3)	40 (11,8)	91 (7,3)	0,007
ТГ + АГ	143 (9,2)	71 (21,0)	72 (5,9)	0,001
ТГ + глюкоза	118 (7,6)	50 (14,8)	68 (5,6)	0,001
ЛПВП + АГ	154 (9,8)	50 (14,8)	104 (8,4)	0,001
ЛПВП + глюкоза	118 (7,5)	30 (8,9)	88 (7,1)	0,26
АГ + глюкоза	222 (14,2)	102 (30,2)	120 (9,8)	0,001

Таблица 6

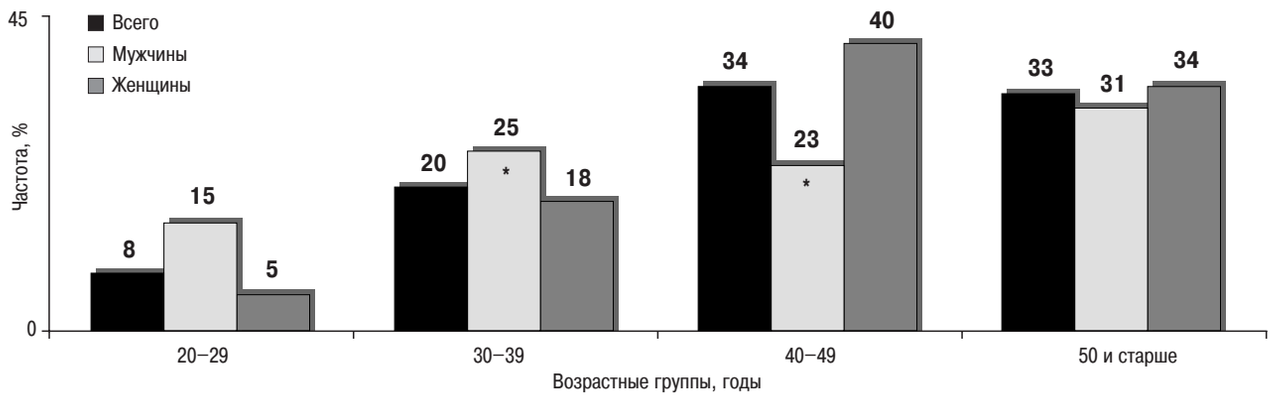
Распространенность МС среди обследованных лиц в зависимости от критериев диагностики

Критерии	Всего, абс. (%) *n* = 1570	Мужчины, абс. (%) *n* = 338	Женщины, абс. (%) *n* = 1232	*P*
ВОЗ (1999 г.)	99 (6,3)	43 (12,7)	56 (4,6)	0,001
ATP III (2005 г.)	295 (18,8)	96 (28,4)	199 (16,2)	0,001
IDF (2005 г.)	337 (21,5)	117 (34,6)	220 (17,9)	0,001



Примечание. *P < 0,001 при сравнении с предыдущей возрастной группой.

Рисунок 1. Распространенность МС (критерии IDF) в различных возрастных группах



Примечание. *P < 0,001 при сравнении с предыдущей возрастной группой.

Рисунок 2. Распространенность МС (критерии ATP III) в различных возрастных группах

распространенностью МС в США в сопоставимых возрастных группах [15], то в целом частота МС в нашей выборке существенно не отличалась, но среди 30–49-летних была почти на 10% выше. Этот показатель тесно связан с высокой встречаемостью ожирения среди обследованных нами лиц, которое в данном контексте можно рассматривать как фактор, связанный с образом жизни и характером труда, а также наличием АГ. Это указывает на необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий у данного контингента работников, направленных на изменение образа жизни (борьба с гиподинамией), профилактику стрессов на рабочем месте, оптимизацию питания и др. Важно, что любое сопоставление частоты МС необходимо проводить с учетом используемых критериев. Большинство опубликованных ранее крупных эпидемиологических проектов использовали критерии ATP от 2001 г., по которым распространенность МС ожидаемо будет ниже, чем при применении модифицированных критериев от 2005 г., за счет изменения порога гипергликемии. В ряде популяций это привело к тому, что встречаемость МС по данным критериям оказалась выше, чем по IDF (от 2005 г.). Однако в нашей популяции критерии IDF оказались самыми чувствительными, возможно, даже избыточно чувствительными за счет высокой встречаемости ожирения и небольшого числа больных с МС без ожирения (< 5%). Отметим, что в ряде других популяций этот показатель составлял порядка 7% [12].

Недавно выполнено сравнение информативности различных критериев диагноза МС в популяции США и Германии. Анализировались данные трех исследований: двух американских (Dallas Health Study и National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) и одного немецкого (Prospective Cardiovascular Munster study) 13. При

применении критериев ATP III распространенность МС была выше в США, чем в Германии, как среди женщин (37% против 18%), так и среди мужчин (30% против 25%), если же применялись критерии IDF, то распространенность МС оказывалась выше в Германии на 25%. При этом если в популяции США отмечено совпадение диагноза по двум критериям у 90% больных, то в Германии – лишь у 80%.

В нашем исследовании коэффициент корреляции Спирмена для критериев IDF 2005 и ATP III оказался очень высоким – $\rho_S = 0{,}76$. Коэффициент согласия «каппа» был равен 0,78. Связь критериев ВОЗ и IDF была слабее ($\rho_S = 0{,}43$; $\kappa = 0{,}34$). Аналогичные коэффициенты получены и при оценке корреляции критериев ВОЗ и ATP III ($\rho_S = 0{,}45$; $\kappa = 0{,}37$).

Таким образом, связь критериев была достаточно сильной, особенно корреляция между ATP III и IDF (93% совпадения), но около 7% пациентов имели несовпадение критериев. В целом полученные данные еще раз свидетельствуют о крайней вариабельности структуры критериев МС в различных популяциях, об их неодинаковой распространенности среди мужчин и женщин и необходимости соблюдения осторожности при сопоставлении данных, полученных в разных регионах.

Далее нами была проанализирована связь между факторами образа жизни и компонентами МС, в основном в группе женщин. Было показано, что если у мужчин курение было ассоциировано со всеми факторами риска, оцениваемыми в настоящем исследовании (данные не приведены), то у женщин такая связь прослеживалась только в отношении дислипидемии. При этом частота МС у курящих составила 22%, тогда как у некурящих – только 14,1% ($p < 0{,}001$).

Среди обследованных большинство не употребляли алкоголь или употребляли его в ничтожно малых количествах, лишь 15,7% обследованных отметили частое и значительное употребление алкогольных напитков. Как видно из представленных данных, статус потребления алкоголя у женщин был связан с уровнем АД, триглицеридов и глюкозы (*табл. 8*).

В целом распространенность МС была несколько выше среди лиц, потребляющих алко-

Таблица 7

Кардиометаболические факторы риска в зависимости от статуса курения у женщин

Параметр	Некурящие (n = 735)	Курившие в прошлом (n = 169)	Курящие (n = 315)	p (df = 2)
Окружность талии, см	79,6 ± 12,1	79,7 ± 12,9	81,1 ± 12,8	0,18
ИМТ, кг	24,7 ± 4,9	24,5 ± 4,9	25,2 ± 5,4	0,16
Систолическое АД, мм рт. ст.	116,9 ± 16,5	117,0 ± 18,5	119,7 ± 21,1	0,07
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,2 ± 11,6	75,9 ± 12,1	77,7 ± 12,9	0,13
ЧСС, уд/мин	70,8 ± 8,0	71,7 ± 8,2	71,8 ± 8,8	0,14
ТГ, ммоль/л	1,06 ± 0,62	1,08 ± 0,64	1,10 ± 0,57	0,60
ЛПВП, ммоль/л	1,58 ± 0,45	1,68 ± 0,51*	1,58 ± 0,48	0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,18 ± 0,72	5,21 ± 0,96	5,26 ± 0,86	0,31

Таблица 8

Кардиометаболические факторы риска в зависимости от потребления алкоголя у женщин

Параметр	Непьющие (n = 137)	Умеренное нерегулярное потребление алкоголя (n = 925)	Регулярное потребление (n = 136)	p (df = 2)
Окружность талии, см	78,9 ± 12,4	80,2 ± 12,6	79,5 ± 11,1	0,39
ИМТ, кг/м^2	24,7 ± 5,4	24,9 ± 5,0	24,3 ± 4,8	0,41
Систолическое АД, мм рт. ст.	117,1 ± 16,9	118,3 ± 19,0	114,2 ± 17,9	0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,1 ± 11,8	76,9 ± 12,1	74,8 ± 11,8	0,13
ЧСС, уд/мин	71,3 ± 7,7	71,4 ± 8,5	69,7 ± 7,0	0,09
ТГ, ммоль/л	1,07 ± 0,63	1,09 ± 0,62	0,96 ± 0,46	0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,59 ± 0,49	1,59 ± 0,46	1,67 ± 0,46	0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,15 ± 0,77	5,23 ± 0,80	5,07 ± 0,74	0,05

голь, но достоверных различий получено не было (*рис. 3*).

Как видно из представленных в *таблице 9* данных, степень физической активности у женщин оказалась связана со всеми кардиометаболическими факторами риска. При этом имелась количественная зависимость, т.е. лица с умеренной активностью имели лучший метаболический профиль, чем с низкой, а лица с большой физической активностью – лучший, чем с умеренной (*рис. 4*). У мужчин такая связь наблюдалась только в отношении окружности талии, уровня триглицеридов и глюкозы (данные не приведены). В результате уровень физической активности оказался самым существенным фактором образа жизни, повлиявшим на распространенность МС. Отметим, что подробный анализ характера питания в данном исследовании не проводился.

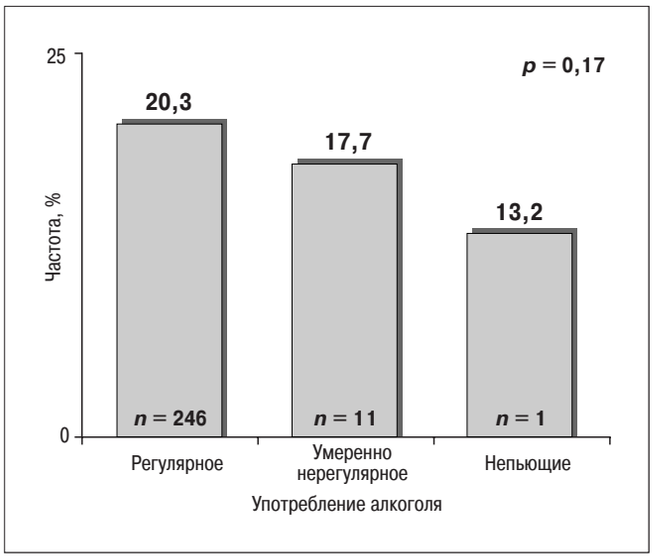


Рисунок 3. Распространенность МС (критерии ATP III) в зависимости от регулярности и количества употребляемого женщинами алкоголя

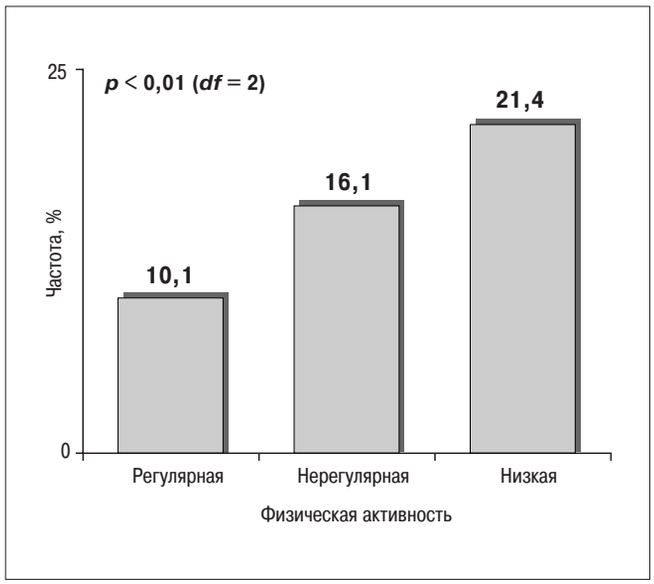


Рисунок 4. Распространенность МС (критерии ATP III) в зависимости от физической активности женщин

ВЫВОДЫ

Таким образом, выявлено, что женщины, занимающиеся умственным трудом, имеют высокую распространенность МС. Самым частым по встречаемости его компонентом было абдоминальное ожирение, АГ, гипергликемия и снижение ЛПВП наблюдались приблизительно у четверти обследованных, а гипертриглицеридемия наблюдалась относительно редко. Обращает на себя внимание высокая частота выявления сахарного диабета. Распространенность МС существенно зависела от используемого критерия диагностики. В настоящем исследовании МС чаще выявлялся по крите-

Таблица 9

Кардиометаболические факторы риска в зависимости от уровня физической активности у женщин

Параметр	Регулярная физическая активность (n = 258)	Нерегулярная физическая активность (n = 284)	Низкая физическая активность (n = 678)	p (df = 2)	Различия между группами
Окружность талии, см	77,6 ± 10,5	77,2 ± 10,7	82,0 ± 13,3	0,001	1–3, 2–3
ИМТ, кг/м^2	23,8 ± 4,2	23,9 ± 4,4	25,5 ± 5,4	0,001	1–3, 2–3
Систолическое АД, мм рт. ст.	113,9 ± 16,4	114,2 ± 14,4	120,5 ± 20,5	0,001	1–3, 2–3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	73,7 ± 10,9	74,5 ± 10,1	78,5 ± 12,9	0,001	1–3, 2–3
ЧСС, уд/мин	70,3 ± 8,1	70,4 ± 8,1	71,8 ± 8,3	0,007	1–3
ТГ, ммоль/л	1,00 ± 0,57	0,94 ± 0,45	1,16 ± 0,66	0,001	1–3, 2–3
ЛПВП, ммоль/л	1,67 ± 0,46	1,61 ± 0,44	1,56 ± 0,47	0,006	1–3
Глюкоза, ммоль/л	5,02 ± 0,67	5,11 ± 0,71	5,31 ± 0,85	0,001	1–3, 2–3

риям Международной федерации диабета как у мужчин, так и у женщин. При этом в структуре МС у женщин, в отличие от мужчин, чаще присутствовало сочетание ожирения, дислипидемии и гипергликемии. Кроме того, для женщин было характерно нарастание частоты МС преимущественно после 40 лет. При изучении факторов образа жизни выявлено, что наличие МС четко ассоциировано с малоподвижным образом жизни, который был характерен для обследованных работников умственного труда, особенно женщин. Курение также сопровождалось повышением частоты МС, тогда как в отношении употребления алкоголя четкой ассоциации не прослеживалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meigs J.B. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. Am J Manag Care 2002; 8 (Suppl 11): 283–92.
2. Федеральная служба государственной статистики. Численность занятых в экономике по полу и занятиям в 2007 г. Доступно на: www.gks.ru/bgd/regl/b08_11/IssWWW.exe/Stg/d01/06-04.htm
3. Villegas R., Perry I., Creagh D., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged men and women. Diabetes Care 2003; 26(11): 3198–9.
4. Laaka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709–16.
5. Wang J., Thornton J.C., Bari S., et al. Comparison of waist circumferences measured at 4 sites. Am J Clin Nutr 2003; 77: 379 –84.
6. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (Publication no. WHO/NCD/NCS/99.2).
7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–97.
8. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112(17); 2735–52.
9. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Доступно на: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(1): 4–9.
11. Симонова Г.И., Печенкина Е.А., Щербакова Л.В., Никитин Ю.П. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири. Тезисы докладов конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». Москва, 2006; 17.
12. Cameron A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in France. Diabetologia 2003; 46: 3068.
13. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., et al. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. Hypertension 2007; 49; 40–7.
14. Mattsson N., Ronnemaa T., Juonala M., Viikari J.S., Raitakari O.T. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. J Intern Me 2007; 261: 159–69.
15. Klein B.E.K., Klein R., Lee K.E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 2002; 25: 1790–4.
16. Khoo C.M., Liew C.F., Chew S.K., Tai E.S. The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of metabolic syndrome. Obesity (Silver Spring) 2007; 15: 262–9.
17. Assmann G., Guerra R., Fox G., Cullen P., Schulte H., Willett D., Grundy S.M. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. Am J Cardiol 2007; 99: 541–8.

Работа выполнена при поддержке МЗ РФ по государственному контракту № 06/303 от 30 мая 2008 г. в рамках федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)», подпрограммы «Сахарный диабет».

КЛИНИЧЕСКИЕ, АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН

При обследовании 520 женщин с достоверной ишемической болезнью сердца установлено, что для них характерны высокая частота сочетания типичной и атипичной стенокардии с кардиалгиями, спонтанные колебания толерантности к физической нагрузке, «отсроченная» депрессия сегмента ST при нагрузочных тестах, зависимость частоты стенокардии от фазы менструального цикла. С возрастом нарастает «метеозависимость» стенокардии, расширяются зоны иррадиации боли, увеличивается частота астматического эквивалента, отмечается явное снижение эффективности нитроглицерина. Атипичная стенокардия ассоциируется с наличием эпизодов безболевой ишемии миокарда, типичная стенокардия чаще встречается у больных с изолированной болевой ишемией миокарда или при ее сочетании с безболевой ишемией. Только у 50,5% больных выявляется локальное гемодинамически значимое стенозирующее поражение коронарных артерий с преимущественной локализацией процесса в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. У 84,8% больных определяется диффузный коронаросклероз.

Ключевые слова: женщины, стенокардия, коронарные артерии.

The examination of 520 women with ischemic heart disease proved that they have high rate of typical and atypical angina in combination with cardialgia, spontaneous variations of tolerance to physical load, «postponed» depression of ST at the time of loading tests, dependence of angina frequency on menstrual cycle. «Meteorolability» of angina, widening of zones of pain irradiation, increase of rate of asthmatic equivalent, decrease of nitroglycerine effectiveness become stronger with age. Atypical angina is associated with presence of painless myocardial ischemia episodes, and typical angina is often detected in patients with isolated painful myocardial ischemia, or its combination with painless ischemia. Only 50% of patients have local hemodynamically significant stenosis of coronary arteries with predominant localization of process in anterior interventricular branch of left coronary artery. Diffusive coronarosclerosis was detected in 84.8% of patients.

Key words: women, angina, coronary arteries.

А.Д.Чуршин,
Л.Т.Пименов

Ижевская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Чуршин Алексей Дмитриевич, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии Ижевской государственной медицинской академии*

Адрес: *426000 г. Ижевск, ул. Карла Маркса, 312–62.*

Несмотря на высокие показатели распространенности, заболеваемости, нетрудоспособности и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2], женщины, как правило, исключались из клинических исследований или были представлены в них небольшими группами [3]. Практические рекомендации по диагностике и лечению ИБС базируются на «модели болезни» у мужчин. Однако все больше исследователей настойчиво указывают на то, что данные по изучению ИБС, полученные в мужской популяции, не могут быть прямо экстраполированы на женщин [1, 4, 5]. Многочисленные, но неоднозначные сообщения свидетельствуют о наличии половых различий в проявлениях ишемического синдрома [6–8].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ангинозного синдрома у больных стабильной ИБС женщин в зависимости от состояния коронарного русла и ряда показателей функции системы кровообращения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях с кратковременной госпитализацией (для проведения у части больных коронароангиографии) наблюдали 520 женщин с достоверной ИБС, в том числе 49 пациенток молодого возраста (< 45 лет), 373 – среднего (45–59 лет) и 98 женщин пожилого возраста (60 лет и старше). Кроме того, в исследование были включены 52 женщины с кардиалгиями (атипичной болью в прекордиальной области), у которых отсутствовали инструментальные и лабораторные признаки миокардиальной ишемии (контрольная группа). Диагноз стабильной стенокардии основывался на рекомендациях ВНОК [9]. При анализе ангинозного синдрома боль считали типичной для стенокардии, если она соответствовала не менее чем трем кри-

териям из следующих четырех: стереотипная, связана с динамической физической нагрузкой достаточной интенсивности и исчезает в течение 2–10 минут после прекращения физического усилия, при продолжении нагрузки усиливается до интенсивной, имеет место явный эффект нитроглицерина. Для оценки ангинозного синдрома каждому из четырех вышеперечисленных критериев присваивали 1 балл. Баллы суммировались. Если болевой синдром удовлетворял одному или двум из перечисленных критериев (1–2 балла), его считали сомнительным по стенокардии.

Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью велоэргометрической пробы в соответствии с общепринятыми рекомендациями [10]. Все больные до стресс-теста с физической нагрузкой выполняли гипервентиляционный тест (форсированное дыхание с частотой 30 в мин в течение 5 мин [11]) и холодовую пробу. Последняя заключалась в погружении руки пациентки в холодную воду (+5 °С) на 2 мин с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) и измерением артериального давления по традиционным правилам нагрузочного тестирования [12]. Суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ) в условиях свободного режима осуществлялось на регистраторах-анализаторах «Кардиотехника-4000АД» и Hewlett Packard. Ишемию миокарда при СМ-ЭКГ определяли по линейной диаграмме в координатах «ST-время» как:

- подъем сегмента ST ⩾ 1 мм продолжительностью ⩾ 1 мм;
- горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм, длящаяся не менее 80 мс после комплекса QRS продолжительностью ⩾ 1 мин;
- косовосходящая медленная депрессия сегмента ST, длящаяся не менее 80 мс от точки J.

Оценивали количество эпизодов ишемической депрессии ST (за сутки), количество безболевых эпизодов ишемической депрессии сегмента ST (за сутки), глубину депрессии ST (мм), ее продолжительность (мин) и площадь.

У 118 из 520 женщин выполнена коронароангиография (КАГ) в отделении рентгенохирургии Республиканского клинико-диагностического центра (г. Ижевск) по методу M.Judkins [13]. Тяжесть поражения коронарного русла оценивали в соответствии с методикой, предложенной ACC и AHA [14].

Работа велась на основе информированного добровольного согласия больных.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) и Microsoft Office Excel 2003. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка, сравнение количественных признаков проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп. Дискретные признаки представлены в виде частоты события, их сравнение осуществлялось с помощью критерия χ^2. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя длительность заболевания от предполагаемого начала ИБС в обследованной группе составила 45 ± 2 месяца. Из 520 пациенток 264 имели II функциональный класс (ФК) стенокардии по критериям Канадской ассоциации кардиологов, 256 – III ФК, у 184 (35,4%) был диагностирован постинфарктный кардиосклероз. Для женщин, больных стабильной ИБС, была характерной высокая распространенность так называемых метаболических факторов риска – избыточной массы тела (индекс массы тела [ИМТ] 25–29,9 кг/м^2 у 49,2% женщин), абдоминального ожирения (ИМТ⩾ 30 кг/м^2 и отношение окружность талии/окружность бедер ⩾ 0,8 у 30,4% женщин), нарушенной толерантности к глюкозе (48,3%). Артериальной гипертонией страдали 58,5% больных, у 33,3% из них определялась преимущественно изолированная систолическая артериальная гипертония. ИМТ ⩽ 18,5 кг/м^2 имел место у 5,6%. Выявлена высокая распространенность (32,5%) наследственной отягощенности по ИБС – инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте < 55 лет у отца и/или ИМ в возрасте < 65 лет у матери. Среди женщин молодого возраста привычка курения была отмечена в 38,8% случаев.

У обследованных женщин со стабильной ИБС доминировали давящий (у 35,4%) и сжимающий характер боли (26,5%), реже отмечались ощущение жжения (11,1%) и дискомфорт в грудной клетке (8,5%). В подгруппе пожилых достоверно чаще (74,5%) по сравнению с подгруппой молодых (51,0%) имел место типичный для стенокардии давящий или сжимающий характер боли ($p < 0,01$). При анализе провоцирующих боль факторов они распределились в следующей последовательности: у 87,7% – физическая нагрузка; 34,0 – гипервентиляция; 12,3 – психоэмоциональное напряжение, у 10,4% – холодовое воздействие. У 11,2% пациенток имела место «стартовая стенокардия» – появление болей на фоне физической нагрузки только в утренние часы. Выявлена большая значимость психоэмоционального напряжения (26,5%), холода (30,6%) и гипервентиляции (57,1%) в провоцировании стенокардии у молодых, что, с учетом данных Д.В.Дуплякова [12], позволяет предполагать определенную роль

спазма коронарных артерий в развитии стенокардии в указанной группе. В пользу вы-сказанного предположения могут свидетельствовать имевшие место у относительно молодых женщин более высокая по сравнению с больными пожилого возраста частота спонтанного колебания толерантности к физической нагрузке, когда в один и тот же день приступ стенокардии провоцировался различной величиной и интенсивностью физической нагрузки (42,9%; $p < 0,001$), и утренняя спазмофилия (20,4% по сравнению с 8,2% у пожилых; $p < 0,05$). Существенным доводом в пользу значения спазма в молодом возрасте является выявленный нами феномен зависимости частоты стенокардии от фазы менструального цикла (у женщин с сохраненным менструальным циклом): 34,7% пациенток отмечали учащение приступов стенокардии в среднем в 1,4 раза в фолликулиновую фазу цикла по сравнению с лютеиновой. У молодых чаще отмечалась также «стартовая» стенокардия (28,6% против 8,2% у пожилых; $p < 0,05$), что, вероятно, косвенно свидетельствует о значении феномена прекондиционирования в адаптации к ишемии в данной возрастной группе. В группе пожилых отмечена высокая частота случаев «метеозависимой» стенокардии (26,5%). Стенокардия у женщин отличалась широкой иррадиацией боли: шея/горло (18,7%), спина (17,1%), левое плечо (11,9%), кисть левой руки (10,4%), челюсть/зубы (8,9%), эпигастральная область (5,4%), левое предплечье (4,4%), кисть правой руки (2,5%), левое плечо и предплечье (1,9%), обе руки (0,8%). В группе пожилых доля женщин, у которых отсутствовала иррадиация боли, была достоверно меньше (5,1%) по сравнению с подгруппой молодых (26,5%; $p < 0,05$).

При анализе вариантов купирования стенокардии наиболее эффективными способами (перечислены в порядке убывания) были покой (100%), прием нитроглицерина (93,8%), валидола (16,2%), в т.ч. у 10,0% – сочетанное применение нитратов с валидолом. При оценке эффективности короткодействующих нитратов (по данным анкетирования, в котором предлагалось указать время, в течение которого боль исчезала или ее интенсивность уменьшалась по трехбалльной шкале с 3 до 1 балла) установлено, что у 47,1% пациенток боль устранялась в течение от 3 до 5 мин после их сублингвального или ингаляционного применения, у 35,8% боль купировалась в интервале до 3 мин; 11,0 – более 5 мин, у 6,1% – в период более 10 мин. С возрастом выявлено достоверное снижение эффективности нитратов в купировании ангинозного синдрома ($p < 0,01$).

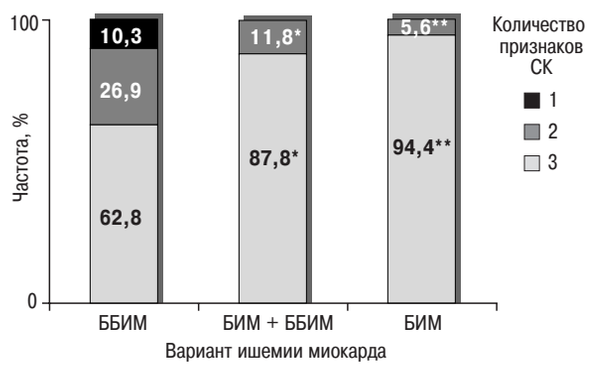
При анализе сопутствующих симптомов в момент приступа установлено, что у пациенток молодого и среднего возраста типичная и атипичная стенокардия чаще, чем у пожилых, сочетается с атипичным болевым синдромом, не связанным с физической нагрузкой, «прокалывающего» мгновенного характера или длительными многочасовыми болями ноющего, давящего, жгучего характера (36,7; 29,0 и 17,3%, соответственно, по сравнению с показателем в группе пожилых в обоих случаях $p < 0,05$), сердцебиением (40,8; 24,4 и 8,2%, соответственно; $p < 0,001$), головной болью (34,7; 16,6 и 7,1%; $p < 0,01$), в то время как у больных среднего и пожилого возрастов приступы чаще, чем у больных молодого возраста, сочетались с ощущением удушья (у 24,5; 40,8 и 53,1%, больных, соответственно; $p < 0,001$). В пожилом возрасте выявлено более частое (36,6%) по сравнению с пациентками молодого (20,4%; $p < 0,05$) и среднего возраста (22,5%; $p < 0,01$) сочетание стенокардии с приступом выраженной общей слабости. Не выявлено достоверных возрастных различий в частоте встречаемости сопутствующих приступу стенокардии перебоев в работе сердца (у 28,6; 28,7 и 31,6% больных молодого, среднего и пожилого возраста, соответственно), головокружений (у 16,3; 9,9 и 9,2% больных, соответственно), тошноты (у 14,3; 7,8 и 6,1% больных), дрожи (у 18,4; 11,3 и 11,2%), обильного мочеиспускания (у 14,3; 8,8 и 6,1%).

Установлена достоверно более высокая по сравнению с контрольной группой (женщины с кардиалгиями) частота встречаемости выявления трех критериев стенокардии у больных основной группы (86,5% против 5,8%; $p < 0,001$). При анализе возрастных особенностей ангинозного синдрома выявлено, что полный комплекс всех трех критериев стенокардии встречается у 79,6% больных молодого, у 85,5% ($p < 0,05$) – среднего и у 93,8% (по сравнению с больными молодого и среднего возраста $p < 0,05$) – пожилого возраста. При определении средних значений суммы баллов ангинозного синдрома отмечены достоверно более высокие значения в основной группе ($p < 0,001$). Кроме того, наименьшая сумма была отмечена у молодых пациенток с ИБС – 2,75 ± ± 0,07 балла. У пациенток среднего возраста этот показатель был выше и составил 2,83 ± 0,02 балла, у пациенток пожилого возраста – 2,94 ± 0,03 балла (по сравнению с показателем у молодых и женщин среднего возраста $p < 0,05$). Указанный факт свидетельствует об уменьшении спектра клинических проявлений ангинозного синдрома у женщин по мере увеличения возраста с увеличением доли больных, описывающих «классическую» картину стенокардии.

Проведен анализ особенностей болевого синдрома у пациенток с верифицированной (по КАГ или

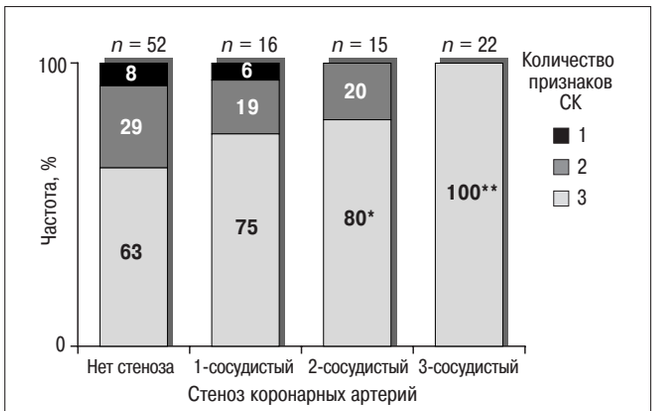
перенесенному ИМ) ИБС, имеющих изолированную болевую ишемию миокарда (БИМ; n = 196), изолированную безболевую ишемию миокарда (ББИМ; n = 78) или их сочетание (n = 246) по данным СМ-ЭКГ, а также у больных с типичным ангинозным синдромом и неизмененными КА (n = 52) и больными, имеющими гемодинамически значимое поражение КА (n = 53). Сравнительный анализ ангинозного синдрома в зависимости от наличия эпизодов БИМ и ББИМ показал более высокую распространенность атипичного ангинозного синдрома, удовлетворяющего менее чем трем критериям стенокардии (26,9%) в подгруппе больных с ББИМ по сравнению с подгруппами пациентов, имеющих сочетание БИМ с ББИМ (11,8%; $p < 0,01$; *рис. 1*), или изолированную БИМ (5,6%; $p < 0,001$). Частота типичного ангинозного синдрома у больных с изолированной ББИМ составила 62,8%, у больных с сочетанием БИМ и ББИМ – 87,8 ($p < 0,01$), у больных с изолированной БИМ – 94,5% ($p < 0,001$). При определении средних значений суммы баллов ангинозного синдрома отмечен достоверно более высокий показатель у женщин с изолированной БИМ – 2,95 ± 0,03 баллов по сравнению с величиной показателя у больных, имеющих сочетание эпизодов БИМ и ББИМ (2,87 ± 0,02 балла; $p < 0,05$), и больных с изолированной ББИМ (2,51 ± 0,05 балла; $p < 0,001$). Таким образом, наличие атипичного ангинозного синдрома у женщин ассоциируется с наличием эпизодов ББИМ, в то время как наличие типичной стенокардии в большей мере свидетельствует о наличии у пациентки изолированной БИМ или ее сочетания с ББИМ.

При анализе КАГ выявлено достоверное увеличение частоты типичного ангинозного синдрома при трехсосудистом поражении (*рис. 2*) и гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий (*рис. 3*). Специально проведенная КАГ в контрольной группе у 25% женщин с атипичной болью в прекордиальной области, у которых, как уже указывалось выше, отсутствовали инструментальные и лабораторные признаки миокардиальной ишемии, в 23,1% случаев выявила гемодинамически незначимое (< 50%), локальное стенозирующее поражение коронарного русла, а у 30,8% – диффузный коронаросклероз в виде извитости и/или неровных контуров коронарных артерий (см. *табл.*). У 50,5% больных ИБС выявлено локальное гемодинамически значимое (> 50%) стенозирующее поражение коронарных артерий с преимущественной локализацией процесса



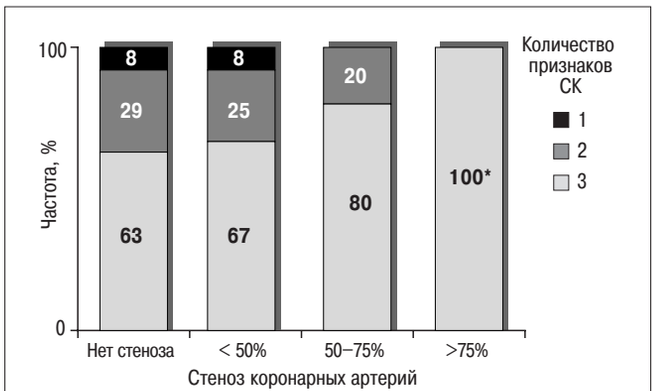
Примечание. *$p < 0,01$; **$p < 0,001$ – по сравнению с показателем в группе больных с ББИМ.

Рисунок 1. Количество признаков стенокардии у больных ИБС в зависимости от наличия болевой (БИМ) и/или безболевой ишемии миокарда (ББИМ) по данным суточного мониторирования ЭКГ



Примечание. *$p < 0,05$; **$p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе больных без стеноза.

Рисунок 2. Количество признаков стенокардии у больных ИБС в зависимости от выраженности поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии



Примечание. *$p < 0,001$ – по сравнению с показателем в группе больных без стеноза.

Рисунок 3. Количество признаков стенокардии у больных ИБС в зависимости от степени стенозирующего поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии

(в 37,4% случаев) в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Далее в порядке убывания следовало поражение огибающей коронарной артерии (20,0%), в основном ее проксимального отдела, правой коронарной артерии (16,8%), чаще среднего ее отдела, задней межжелудочковой ветви (5,8%). У пожилых частота стенозирующего коронарного атеросклероза достигала 67,9%. У больных в целом регистрировалась относительно высокая распространенность двух- (14,3%) и трехсосудистого (21,0%) поражения, которые у пожилых в сумме составляли 57,1% в общей структуре поражения. Установлена высокая распространенность (84,8%) диффузного коронаросклероза, проявляющегося так называемыми малыми признаками поражения коронарных артерий в виде их извитости (у 66,7%) или неровности контуров (у 60,9%). У 11,0% женщин старшей возрастной группы определялись интракоронарные анастомозы.

Таким образом, клиническая картина ИБС (стабильной стенокардии) у женщин характеризуется высокой частотой, особенно у больных молодого и среднего возраста, атипичного ангинозного синдрома, спонтанными колебаниями толерантности к физической нагрузке, зависимостью частоты стенокардии от фазы менструального цикла. С возрастом увеличивается доля больных с «метеозависимой» стенокардией, расширяются зоны иррадиации боли, чаще встречается астматический эквивалент стенокардии, снижается эффективность нитратов. Атипичная стенокардия ассоциируется с наличием эпизодов ББИМ, типичная стенокардия чаще встречается у больных с изолированной БИМ или при ее сочетании с ББИМ. В структуре ишемического синдрома доминируют эпизоды БИМ, а изолированной ББИМ регистрируются в каждом шестом случае. У половины женщин, больных стабильной ИБС, выявлены локальные гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий с преимущественной их локализацией в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. С возрастом частота и степень стенозирующего коронаросклероза заметно увеличиваются, у женщин пожилого возраста чаще регистрируется также диффузный коронаросклероз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер М.Г. Нуждаются ли женщины в особых диагностических и лечебных подходах? Проблемы женского здоровья 2006;1(1): 7–9.

Таблица

Результаты коронароангиографии у женщин с кардиалгиями (контрольная группа) и больных ИБС

Признаки	Контрольная группа (n = 13)	Больные ИБС			
		Все (n = 105)	< 45 лет (n = 14)	45–59 лет (n = 63)	⩾ 60 лет (n = 28)
Стеноз коронарной артерии, абс. (%):	3 (23)	53 (50)*	6 (43)	28 (44)	19 (68)*‡
– трехсосудистый	–	22 (21)*	1 (7)	10 (16)	11 (39)*†‡
– двусосудистый	–	15 (14)	1 (7)	9 (14)	5 (18)
– однососудистый	3 (23)	16 (15)	4 (29)	9 (14)	3 (11)
Среднее число стенозов у одного больного	0,31 ± 0,17	1,81 ± 0,10*	1,43 ± 0,31*	1,48 ± 0,14*	2,82 ± 0,23*†‡
Средняя степень 1 стеноза, %	29,5 ± 9,7	70,9 ± 1,4*	65,0 ± 5,6*	69,3 ± 2,2*	76,2 ± 2,3*‡
Структура стенозов, %:					
– < 50	100	22*	36*	22*	17*
– 50–75	–	34*	27*	25*	44*‡
– > 75	–	32*	27*	37*	28*
– окклюзия	–	12	9	16	10
Извитость или неровные контуры коронарной артерии, абс. (%)	4 (31)	89 (85)*	8 (57)	56 (89)*†	25 (89)*†
Коллатерали, абс. (%)	–	10 (10)	–	7 (11)	3 (11)

Примечание. *p < 0,05 (по сравнению с показателем в контрольной группе); † – p < 0,05 (по сравнению с показателем в группе больных молодого возраста); ‡ – p < 0,05 (по сравнению с показателем в группе больных среднего возраста).

2. Heart disease and stroke statistics-2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008;117: 25–146.
3. Kim S.H., Carrigan T.P., Menon V. Enrollment of women in NHLBI funded cardiovascular randomized controlled trials fail to meet current federal mandates for equal inclusion. Circulation 2007;116: 821.
4. Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E., et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study, Part II. Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47(Suppl 3): 21–29.
5. Gruen L.M., Pepine C.J. Raising awareness of angina in women. Heart 2007; 93(3): 279–80.
6. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Томск: Издательство Томского университета, 2002; 196.
7. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Pepine C.J., et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part I: Gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. J Am Coll Cardiol 2006; 47(Suppl 3): 4–20.
8. Vaccarino V. Angina and cardiac care: are there gender differences, and if so, why? Circulation 2006;113(4): 467–9.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК. М., 2004; 28.
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003; 296.
11. Nakao K., Ohgushi M., Yoshimura M., et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. Am J Cardiol 1997; 80(5): 545–9.
12. Дупляков Д.В. Неинвазивная диагностика спазма коронарных артерий. Функциональная и ультразвуковая диагностика 2002;1:134–6.
13. Judkins M.P. Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemoral technic. Radiology 1967; 89(5): 815.
14. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 1999; 34(4): 1262–347.

Ассоциация традиционных кардиоваскулярных факторов риска с типом коронарной бляшки, определенным с помощью компьютерной томографической ангиографии у лиц без симптомов сердечно-сосудистого заболевания

Ранее проведенные исследования показали, что традиционные факторы кардиоваскулярного риска ассоциируют с распространенностью коронарного атеросклероза. Вместе с тем до сих пор неизвестно, связаны ли эти факторы с типом коронарной бляшки? В настоящем исследовании эта гипотеза проверялась с помощью коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККТА). В исследование были включены 1 015 лиц корейской национальности (средний возраст 53 ± 10 лет, 64% мужчин) без симптомов кардиоваскулярного заболевания, прошедшие обследование с помощью ККТА в рамках программы популяционного скрининга. Бляшки анализировались посегментно с учетом модифицированной классификации Американской кардиологической ассоциации. Бляшки, в которых кальцификаты занимали более 50% ее площади, были охарактеризованы как кальцифицированные атеросклеротические бляшки (КАБ), < 50% площади – как смешанные (САБ), без кальцификатов – как некальцифицированные (НКАБ). В результате проведенного скрининга бляшки в коронарных сосудах были обнаружены у 215 (21%) лиц. Наличие бляшки (по данным многофакторного регрессионного анализа) ассоциировалось со старшим возрастом – отношение шансов (ОШ) 2,89 (95% доверительный интервал 2,34–3,56), и мужским полом – ОШ 5,21 (3,20–8,49). Предикторами наличия НКАБ являлись женский пол – ОШ 3,56 (1,96–6,55), и наличие сахарного диабета – ОШ 2,87 (1,63–5,08). Эти закономерности были выражены в еще большей степени при учете вероятности обнаружения указанных типов коронарной бляшки в 2 или более сегментах коронарных артерий одновременно: ОШ обнаружения КАБ у мужчин составило 7,31 (2,12–25,2), САБ – 5,54 (1,84–16,68). Напротив, курение было мощным предиктором обнаружения в 2 и более сегментах коронарных артерий НКАБ – ОШ 4,86 (1,68–14,07). Уровень липопротеинов низкой плотности ассоциировался с наличием и протяженностью только САБ. Таким образом, было показано, что возраст и мужской пол являются предикторами развития атеросклероза, определенного с помощью ККТА, у лиц без симптомов кардиоваскулярного заболевания. Авторы подчеркивают необходимость последующего проспективного исследования для изучения связи типа атеросклеротической бляшки с худшим отдаленным прогнозом.

Источник: *Rivera J.J., Nasir K., Cox P.R., et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with coronary plaque sub-types assessed by 64-slice computed tomography angiography in a large cohort of asymptomatic subjects. Atherosclerosis. 2009 May 29.*

РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ЖЕНЩИН

Основной риск для жизни пациентов с фибрилляцией предсердий обусловлен тромбоэмболическими осложнениями, причем у женщин они развиваются чаще. Учитывая высокую распространенность тромбоэмболий, более тяжелые клинические проявления инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий, и крайне высокую необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений, изучена степень соответствия проводимой антитромботической терапии в реальной практике международным рекомендациям. На примере 205 пациентов (119 женщин и 86 мужчин) с фибрилляцией предсердий продемонстрировано, что процент больных, особенно женщин, получающих адекватную антитромботическую терапию, остается низким. Проанализированы причины несоответствия антитромботической терапии существующим рекомендациям. Проведена оценка приверженности больных к лечению с учетом пола, возраста и риска развития тромбоэмболий.

Ключевые слова: женщины, фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антитромботическая терапия, антикоагулянты.

Main mortality risk in patients with atrial fibrillation is conditioned by thromboembolic complications, developing in women more often than in men. Taking into account high prevalence of thromboembolism, more severe clinical signs of strokes, related to atrial fibrillation, and extremely high need of thromboembolic complications prophylaxis, authors study the rate of compliance of antithrombotic treatment in real practice and international recommendations. The study including 205 patients (119 women and 86 men) with atrial fibrillation showed that the portion of patients, especially women, receiving antithrombotic therapy, remains low. The reasons of inconsistency between antithrombotic therapy and present standards were analyzed. Authors estimated adherence of patients to treatment, taking into account sex, age, and risk of thromboembolism development.

Key words: women, atrial fibrillation, thromboembolic complications, antithrombotic treatment, anticoagulants.

Н.А.Новикова,
Е.Г.Сорокина,
М.Ю.Гиляров,
Н.Д.Саркисова

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сорокина Елена Геннадьевна,
врач-кардиолог Клиники кардиологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: *119992 Москва, Большая Пироговская, 6.*

По данным международной статистики, распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди взрослого населения составляет от 0,5–2,0% у лиц молодого и зрелого возраста до 10–15% у пожилых и старых людей [1]. Следует напомнить, что основной риск для жизни пациентов с ФП связан с тромбоэмболическими осложнениями [2]. Причем у женщин осложнения, обусловленные наличием ФП, развиваются чаще. По данным Копенгагенского исследования, риск развития ишемических инсультов у женщин с ФП в 4,6 раза, а смертность в 2,5 раза выше, чем у мужчин [3]. Научно доказанных объяснений этому пока нет, но существует гипотеза, что столь высокий риск тромбоэмболий у женщин связан с половыми особенностями свертывающей системы крови. Кроме того, у женщин чаще встречаются ревматические пороки сердца (так, 2/3 пациентов с митральным стенозом – женщины), что, в свою очередь, значительно увеличивает риск возникновения инсультов [4, 5].

Высокая распространенность тромбоэмболий, более тяжелые клинические проявления инсультов, связанных с ФП, определяют безусловную актуальность разделения пациентов с ФП на группы, соответствующие риску возникновения тромбоэмболических осложнений и мерам, необходимым для их своевременной профилактики. Для профилактики тромбоэмболий используются три группы препаратов: антиагреганты, антикоагулянты прямого и непрямого действия.

К настоящему времени с целью тестирования различных типов и комбинаций антитромботической терапии для профилактики инсульта при ФП проведено около 25 выборочных исследований. В целом в этих исследованиях антитромботическая терапия обеспечивала снижение риска острой недостаточности мозгового кровообращения приблизительно на 60%. Наиболее эффективными являются непрямые антикоагулянты. Мета-анализ

шести исследований, включавших 3 119 больных, показал, что прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) снижал относительный риск развития инсульта на 22%, а абсолютный риск – на 1,5% в год при первичной и на 2,5% – при вторичной профилактике. Эффективность варфарина для первичной профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП доказана в пяти рандомизированных клинических исследованиях (AFASAK-I, BAATAF, CAFA, SPAF-I, SPINAF), включавших 3 871 пациента. Объединенный анализ результатов исследований показал, что варфарин снижает риск развития ишемических инсультов на 68% по сравнению с плацебо [6–9]. Наибольшая защита от тромбоэмболических осложнений при ФП достигается при антикоагулянтной терапии, направленной на поддержание МНО в пределах 2,0–3,0. Следует отметить, что применение варфарина в адекватной дозе позволило снизить не только частоту инсульта, но и тяжесть клинических проявлений при его возникновении, а также смертность.

Учитывая доказанную эффективность антитромботической терапии и крайне высокую необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, нами было проведено собственное исследование, целью которого явилось изучение степени соответствия проводимой антикоагулянтной терапии у больных мужского и женского пола с ФП международным рекомендациям.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 205 человек (119 женщин и 86 мужчин) с постоянной, персистирующей или пароксизмальной формой ФП в возрасте от 44 до 89 лет (средний возраст больных составил 68,0 ± ± 8,4 лет), госпитализированных в Клинику кардиологии и отделение кардиологии Клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н. Виноградова ММА им. И.М.Сеченова с октября 2003 г. по сентябрь 2006 г. Критериями исключения явились острые состояния (острый коронарный синдром, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии и т.п.), порок сердца, требующий хирургической коррекции, ишемическая болезнь сердца (стенокардия III–IV функционального класса – ФК), жизнеугрожающие нарушения ритма (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), недостаточность кровообращения (НК) IV ФК, тяжелая сопутствующая патология (дыхательная недостаточность III степени, онкологические заболевания и др.), гипертиреоз. Пациенты были разделены на группы в зависимости от половой принадлежности. Всем больным за время госпитализации проводилось стандартное обследование, включавшее в себя общеклиническое обследование, регистрацию ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе липидный спектр, коагулограмму. Период наблюдения составил от одного года до 3,5 лет.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью программы SPSS 11.5 (SPSS Inc., США). Количественные переменные при нормальном распределении данных представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального – в виде медианы (25;75 процентили). Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовался *t*-критерий Стьюдента, критерий Манн-Уитни; для описания качественных признаков – расчет долевых (частотных) показателей, критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Статистически значимым для всех показателей считалось различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении групп пациентов с различной половой принадлежностью оказалось, что женщины, включенные в исследование, были достоверно старше мужчин, чаще страдали гипертонической болезнью и ревматическими пороками сердца ($p > 0,05$), в то время как у мужчин преобладал постинфарктный кардиосклероз ($p > 0,05$). Кроме того, у пациентов мужского пола достоверно чаще диагностировались хронические заболевания легких, у женщин – заболевания почек. Частота женщин с НК в нашем исследовании была несколько выше, чем мужчин ($p > 0,05$), хотя по тяжести НК указанные группы были сопоставимы между собой. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на большую распространенность НК среди женщин, среднее значение фракции выброса левого желудочка у них было достоверно выше, чем у мужчин (*табл. 1*).

Для разделения пациентов с ФП на категории риска возникновения инсульта нами использовалась наиболее распространенная в настоящее время шкала стратификации риска тромбоэмболических осложнений CHADS2 (*табл. 2*) [10].

С учетом суммы баллов, полученных по шкале CHADS2, можно оценить индивидуальный риск развития инсульта и решить вопрос о проведении антитромботической терапии. Экспертами ACC/AHA/ESC были разработаны рекомендации по выбору антитромботического средства с учетом абсолютного риска инсульта (*табл. 3*) [1].

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Параметры		Женщины, *n* = 119	Мужчины, *n* = 86	*p*
Возраст, годы		70,2 ± 7,6	64,9 ± 8, 6	0,001
Гипертоническая болезнь, %		84,0	75,6	нд
Постинфарктный кардиосклероз, %		16,8	26,7	0,061
Стенокардия напряжения, %		26,1	26,7	нд
Ревматический порок сердца, %		9,2	4,7	нд
Врожденный порок сердца, %		1,7	1,2	нд
Гипертрофическая кардиомиопатия, %		0,8	1,2	нд
Дилатационная кардиомиопатия, %		0,8	1,2	нд
Сахарный диабет, %		14,3	11,6	нд
Гипотиреоз, %		10,1	7,0	нд
Хронические заболевания легких, %		6,7	20,9	0,003
Язвенная болезнь желудка/ДПК, %		8,4	9,3	нд
Хронические заболевания почек, %		17,4	7,0	0,035
ИМТ, кг/м^2		29,7 ± 5,2	28,4 ± 4,4	нд
НК, %	I ФК	18,6	19,3	нд
	II ФК	30,2	40,3	нд
	III ФК	9,3	7,6	нд
НК, %		67,2	58,1	нд
ФВ, %		58,7 ± 8,5	54,3 ± 10,4	0,011
Нормальная ФВ, %		51,3	52,3	нд

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИМТ – индекс массы тела, ФВ – фракция выброса, нд – не достоверно ($p > 0,10$).

Таблица 2

Оценка степени риска тромбоэмболии (шкала CHADS2) [10]

Факторы риска	Количество баллов
Сердечная недостаточность	1
Гипертония (> 169/90 мм рт. ст.)	1
Возраст ⩾ 75 лет	1
Сахарный диабет	1
Нарушение мозгового кровообращения/ТИА	2

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

За время госпитализации большей части пациентов проводилась антитромботическая терапия. Принципиальных различий в назначении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии между больными мужского и женского пола выявлено не было. В то же время необходимо отметить, что среди пациентов, не получавших антитромботической терапии, преобладали женщины ($p > 0,05$) (*рис. 1*).

Таблица 3

Антитромботическая терапия с учетом риска тромбоэмболии [1]

Сумма баллов (CHADS2)	Частота инсульта, %	Антитромботическая терапия
0	1,9	АСК 81–325 мг/сут
1	2,8	АСК 81–325 мг/сут
2	4,0	АСК или пероральные антикоагулянты
3	5,9	АСК или пероральные антикоагулянты
4	8,5	Пероральные антикоагулянты
5	12,5	Пероральные антикоагулянты
6	18,2	Пероральные антикоагулянты

Следует еще раз подчеркнуть, что женщины в нашем исследовании имели больший риск развития тромбоэмболических осложнений (2,2 ± 1,1 балла по шкале CHADS2 у больных женского пола и 1,7 ± 1,0

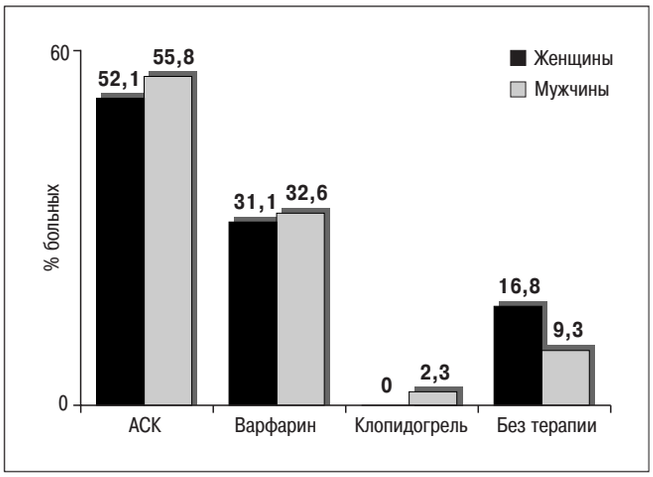


Рисунок 1. Антитромботическая терапия женщин и мужчин с ФП

балла у больных мужского пола, $p = 0{,}002$) и, следовательно, чаще нуждались в назначении непрямых антикоагулянтов. Однако при анализе полученных результатов в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC по профилактике тромбоэмболий у больных с ФП (2006 г.) оказалось, что адекватная антитромботическая терапия была назначена лишь 48,7% женщин и 62,8% мужчин ($p = 0{,}048$). Еще печальнее ситуация выглядела к моменту окончания исследования: заметно сократилось число пациентов, регулярно принимавших антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, а процент больных, не получавших никакой антитромботической терапии, возрос до 25,0% у мужчин и 28,4% у женщин ($p > 0{,}05$). Это в определенной мере может быть связано с низкой доступностью квалифицированной медицинской помощи населению, трудностями контроля МНО на амбулаторном этапе в нашей стране и низкой комплаентностью пациентов.

Мы, в свою очередь, постарались изучить приверженность больных к антикоагулянтной терапии с учетом их половой принадлежности. Были проанализированы истории 76 пациентов (54 женщины и 24 мужчины), страдающих постоянной формой ФП, средний возраст которых составил 69,2 ± ± 0,9 лет. По таким характеристикам, как возраст, частота факторов риска тромбоэмболических осложнений, количество баллов по шкале CHADS2, а также кратность контроля МНО, показатели средних и целевых значений МНО, сравниваемые группы не различались между собой (*табл. 4*).

Приверженными лечению непрямыми антикоагулянтами считались пациенты, контролирующие свертываемость крови не реже 1 раза в месяц и МНО которых находилось в рамках целевых значений (2,0–3,0 для больных с неклапанной ФП и 2,5–3,5 для пациентов с механическим протезом клапана сердца). Соответственно к группе неприверженных лечению варфарином относились больные, контролирующие свертываемость крови реже 1 раза в месяц, МНО которых не достигало целевого диапазона, или по каким-либо причинам прекратившие прием препарата (решение самого пациента, трудности контроля МНО в амбулаторных условиях, геморрагические осложнения, отмена препарата врачом поликлиники).

При оценке приверженности больных лечению с учетом возраста и риска развития тромбоэмболий были получены следующие результаты: приверженность женщин к лечению не зависела от возраста пациенток и количества баллов по шкале CHADS2; среди мужчин наибольшая приверженность к лечению отмечена у более молодых пациентов со средним риском тромбоэмболических осложнений (средняя оценка по шкале CHADS2 – 1,6 балла) (*рис. 2, 3*).

Таким образом, фактором, определяющим выбор антитромботической терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с

Таблица 4

Приверженность женщин и мужчин с ФП лечению варфарином

Параметры сравнения	Женщины, $n = 52$	Мужчины, $n = 24$	p
Возраст, годы	70,8 ± 0,8	67,5 ± 0,5	нд
Среднее МНО за время наблюдения	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,7	нд
Достижение целевого значения МНО, %	59,3	62,8	нд
Контроль МНО, абс. (%):			
– один раз в месяц	19 (36,6)	12 (50,0)	нд
– реже одного раз в месяц	17 (32,7)	7 (29,3)	нд
Прием варфарина без контроля МНО, абс. (%)	16 (30,8)	6 (25%)	нд
Больные, приверженные лечению варфарином, абс. (%)	30 (57,7)	14 (58,4)	нд

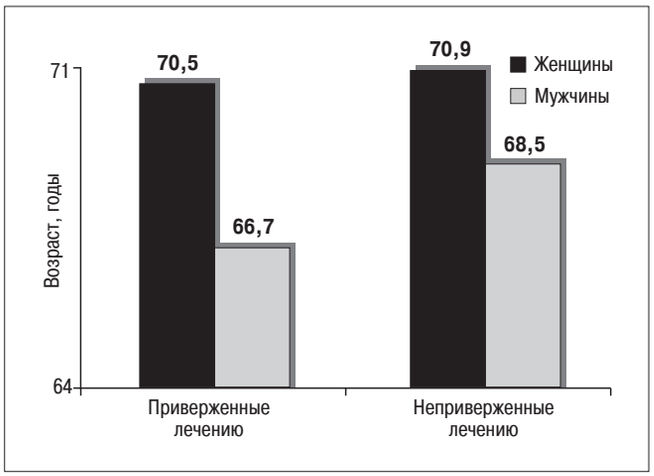


Рисунок 2. Возраст больных в группах с разной приверженностью лечению варфарином

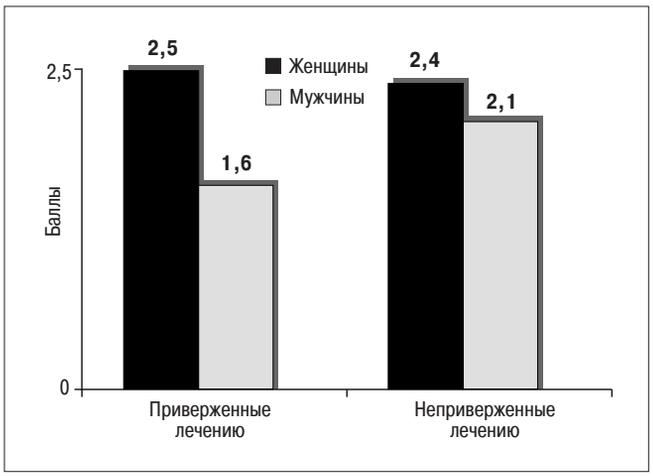


Рисунок 3. Оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS2 у женщин и мужчин с разной приверженностью лечению варфарином

ФП в реальной клинической практике, является сопоставление индивидуального риска развития инсульта (например, с учетом оценки по шкале CHADS2) и геморрагических осложнений. Процент больных, особенно женщин, получающих адекватную антитромботическую терапию, является низким. Несоответствие антитромботической терапии существующим рекомендациям связано, главным образом, с недооценкой риска тромбоэмболических осложнений пациентами, врачами стационаров и поликлинического звена, а также трудностями контроля МНО на амбулаторном этапе, несомненно, существующими в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines. Circulation 2006;114:257–354.
2. Benjamin E., Wolf P.D., Agostino R. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. Circulation 1998; 97: 946–52.
3. Friberg J., Scharling H., Gadsboll N., et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). Am J Cardiol 2003; 92(12): 1419–23.
4. Fang M.C. Singer D.E., Chang Y., et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation 2005;112(12): 1687–91.
5. Dagres N., Nieuwlaat R., Vardas P., et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcomes of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2007; 49(5): 572–7.
6. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
7. Carlsson J. Mortality and stroke rates in a trial of Rhythm Control versus Rate Control in atrial fibrillation: results from the STAF Pilot Phase (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation). J Amer Coll Cardiol 2001; 38(3): 603–4.
8. Lip G., Watson T., Shantsila E. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: is gender important? Eur Heart J 2006;27(16): 1893–4.
9. Hylek E., Go A., Chang Y., et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and morality in atrial fibrillation. N Engl J Med 2003; 349: 1019–26.
10. Fumeaux T., Cornuz J., Polikar R., et al. Guidelines for the clinical management of atrial fibrillation: a practical perspective. Swiss Medical Weekly 2004; 134: 235–47.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Представлены результаты исследования, в которое были включены женщины молодого возраста (от 22 до 45 лет, n = 51). Артериальная гипертония (АГ) I степени была выявлена в 29% случаев, II и III степени – у 51 и 20% женщин, соответственно. Из факторов риска отягощенная наследственность установлена в 100% случаев, дислипидемия – 67; избыточная масса тела и ожирение – 76; сахарный диабет и привычка курения – у 9,5% женщин, соответственно. Среднесуточный уровень систолического артериального давления (АД) составил 145 ± 14 мм рт. ст., диастолического АД – 96 ± 9 мм рт. ст. Женщин с нормальным суточным профилем АД (mun dippers) было 24%; non-dippers – 48; over-dippers – 9; night-peakers – 19%. Индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) составил 125 ± 28 г/м², при этом гипертрофия ЛЖ (индекс > 104 г/м²) была установлена у 71% женщин. Наиболее частым типом ремоделирования была концентрическая гипертрофия ЛЖ (62%). Толщина интима-медиа составила 0,99 ± 0,26 мм, ее значение > 0,9 мм выявлено у 27% женщин. Атеросклеротическая бляшка обнаружена в 21% случаев. Таким образом, показано, что у молодых женщин с АГ наряду с высоким уровнем АД регистрируется высокая частота других факторов риска, определяющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от этих причин.

Ключевые слова: женщины, молодой возраст, артериальная гипертензия, факторы риска.

The article describes the results of a study, including middle-aged women (22 – 45 years old, n = 51). Arterial hypertension (AH) I degree was detected in 29% of cases, II and II degree – in 51% and 20% of women accordingly. While studying risk factors, compromised family history was detected in 100% of cases, dislipoproteinemia – in 67%, overweight and obesity – in 76%, diabetes mellitus and smoking habits – in 9.5% of women accordingly. Average daily systolic blood pressure (BP) level was 145 ± 14 mm Hg, diastolic BP – 96 ± 9 mm Hg. 24% of women had normal daily profile of BP (dippers type), 48% – non-dippers, 9% – over-dippers, and 19% – night-peakers. The index of left ventricle (LV) myocardium mass was 125 ± 28 g/m2, and LV hypertrophy (index > 104 g/m²) was detected in 71% of patients. The most frequent type of re-modeling was concentric hypertrophy of LV (62%). The intimae media thickness was 0.99 ± 0.26 mm, and its thickness over 0.9 mm was detected in 27% of women. 21% of patients had atherosclerosis plaque. Thus, middle-aged women with AH had not only high BP, but high rate of other risk factors, determinating high risk of cardiovascular complications and death.

Key words: women, middle age, arterial hypertension, risk factors.

И.Б.Базина

Смоленская государственная медицинская академия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Базина Ирина Борисовна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Смоленской государственной медицинской академии*

Адрес: *214000 Смоленск, ул. Тенишевой, 11.*

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из главных проблем современной медицины, ее называют «тихим убийцей», поскольку она часто протекает бессимптомно, играя при этом ключевую роль в развитии и неблагоприятном течении сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время особую тревогу вызывают широкое распространение АГ среди трудоспособного населения и связанные с этим ранняя инвалидизация и снижение продолжительности жизни. По данным Центра профилактической медицины (Москва), женщины старше 18 лет страдают АГ в 41% случаев, мужчины – в 39% [1–3]. Известно также, что в молодом и среднем возрасте численность мужчин с АГ превышает таковую у женщин, однако в возрастной группе старше 55 лет картина меняется: число женщин, страдающих АГ, превышает число мужчин. Некоторые исследователи связывают это с изменением гормонального фона и развитием менопаузы [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение факторов риска и течения АГ у женщин молодого возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование была включена 51 женщина в возрасте от 22 до 45 лет. Изучались анамнез заболевания, факторы риска.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось аппаратом TONOPORT (Германия). Суточный индекс АД определяли как разность между средними дневными и ночными значениями давления в

процентах от средней дневной величины. Выделяли следующие варианты суточного профиля АД [5]:

- dippers – больные с нормальным снижением ночного АД (10–20%);
- non-dippers – больные с недостаточным снижением ночного АД (< 10%);
- over-dippers – больные с чрезмерным ночным падением давления (> 20%);
- night-peakers – больные, у которых ночное АД превышает дневное (суточный индекс имеет отрицательное значение).

ЭхоКГ-исследование осуществлялось на аппарате Sonos-450 (Hewlett-Packard) секторным датчиком 3,5 МГц. Исследование артерий каротидного бассейна проводилось с помощью этого же прибора линейным датчиком с ультрашироким диапазоном частот (3–11 МГц). Изучались бифуркация брахиоцефального ствола, проксимальная, средняя и дистальная треть общих сонных артерий, проксимальная треть внутренних и наружных сонных артерий. Толщину интимы-медиа ⩽ 0,9 мм рассматривали в качестве верхней границы нормы; 1,1–1,3 мм – как утолщение стенки; > 1,3 мм – как атеросклеротическую бляшку. При обнаружении бляшек оценивались их локализация, протяженность, характер и степень сужения просвета артерии в соответствии с критериями рандомизированного исследования European Carotid Surgery Trial (ECST). Степень сужения просвета артерии выявляли как отношение диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру референтного сегмента сосуда.

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле Американской ассоциации эхокардиографии в модификации R.Devereux [6]:

$$ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 0,6).$$

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела:

$$ИММЛЖ = ММЛЖ/S,$$

где $S = 0,007184 \times (рост^{0,725} \times вес^{0,425})$; рост выражался в см, вес, в килограммах.

Критерием гипертрофии миокарда ЛЖ у женщин, включенных в исследование, являлось значение ИММЛЖ > 104 г/м^2 [7]. Среди больных с нормальным ИММЛЖ выделялись следующие варианты ремоделирования ЛЖ:

- нормальная геометрия ЛЖ – относительная толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и относительная толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ < 0,45;
- изолированная гипертрофия МЖП, когда относительная толщина МЖП > 0,45, а относительная толщина ЗСЛЖ < 0,45;
- изолированная гипертрофия ЗСЛЖ, когда относительная толщина ЗСЛЖ > 0,45, а относительная толщина МЖП < 0,45;
- концентрическое ремоделирование ЛЖ, когда относительная толщина и ЗСЛЖ и МЖП > 0,45.

В группе больных АГ с признаками гипертрофии ЛЖ выделение концентрического и эксцентрического типов гипертрофии проводилось на основании критерия относительной толщины стенок миокарда по рекомендации A.Canau и соавт. (1992 г.) [8].

Уровень глюкозы и липидный спектр плазмы крови определяли методом сухой химии на биохимическом анализаторе Reflotron (Австрия – Германия).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде средних арифметических значений ± стандартное отклонение. Дискретные признаки представлены в виде частоты событий (число наблюдений к общему числу обследованных в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди женщин, включенных в исследование, АГ I степени выявлялась в 29% случаев; II степени – у 51, III степени – у 20% больных. В ходе исследования была изучена распространенность факторов риска АГ. По литературным данным, профиль факторов риска у женщин не отличается от такового у мужчин, однако вклад отдельных факторов в общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у мужчин и женщин неодинаков [9]. Отягощенная наследственность была отмечена в 100% случаев, дислипидемия – в 67%. Две трети женщин (68%) принимали оральные контрацептивы. Индекс массы тела (ИМТ) у обследованных нами женщин составил 31,7 ± 6,0 кг/м^2. Ожирение и избыточная масса тела (ИМТ ⩾ 25,0 кг/м^2) встречались у 76% женщин.

В настоящее время много говорится об эпидемии ожирения, распространенность которого среди женщин во всех возрастных группах выше, чем у мужчин. Согласно литературным данным при наблюдении женщин в возрасте от 30 до 59 лет было показано, что на каждый килограмм увеличения массы тела приходится повышение смертности от коронарного заболевания на 1–1,5%, в значительной мере этот риск обусловлен связью между массой тела и высоким АД [10]. Ожирение приводит к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни за счет АГ, дислипидемии у моло-

дых, атеросклерозу и связанных с ним заболеваний, нарушению углеводного обмена [11, 12].

Сахарный диабет 2-го типа был выявлен у 9,5% обследованных нами женщин.

За последние годы в России отмечается рост числа курящих и в первую очередь женщин детородного возраста, хотя известно, что выкуривание женщиной четырех сигарет в день повышают риск смерти в 2,4 раза [9]. Из числа пациенток, включенных в настоящее исследование, курили 9,5% женщин.

Среднесуточный уровень систолического АД (САД) составил 145 ± 14 мм рт. ст., уровень диастолического АД (ДАД) – 96 ± 9 мм рт. ст. Несмотря на то, что повышенный уровень АД (> 140/90 мм рт. ст.) у молодых женщин встречается значительно реже, чем у мужчин, риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин с АГ выше в 10 раз по сравнению с молодыми женщинами без гипертонии и превышает таковой у мужчин в 1,3 раза [9].

Анализ суточного профиля АД показал, что тип dippers встречался в 23% случаев; non-dippers – 48; over-dippers – 10; night-peakers – у 19% женщин. Степень ночного снижения АД имеет существенное клиническое значение, особенно в качестве раннего маркера поражения органов-мишеней [13]. У больных АГ имеется более высокое ночное АД по сравнению со здоровыми пациентами, и его уровень прогрессивно увеличивается соответственно тяжести гипертонии [14, 15]. Есть данные о том, что величина ММЛЖ имеет обратную корреляцию с величиной ночного снижения АД, а у больных с суточным профилем АД по типу non-dippers выше риск развития инсультов [16, 17]. Развитию ИБС способствует, кроме того, и повышение АД в ночное время (профиль night-peakers). Отсутствие ночного снижения ДАД может рассматриваться в качестве компенсаторной реакции, обеспечивающей поддержание адекватного кровотока по стенозированным коронарным сосудам [18, 19].

Независимым фактором риска течения АГ является гипертрофия ЛЖ. У женщин молодого возраста, страдающих АГ, ИММЛЖ составил 125 ± 28 г/м^2. Гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ > 104 г/м^2) встречалась в 71% случаев. Наиболее частым типом ремоделирования миокарда ЛЖ была концентрическая гипертрофия ЛЖ (у 62% женщин). Нормальная геометрия ЛЖ отмечалась только у 10% женщин. Эксцентрическая гипертрофия имела место у 19%, концентрическое ремоделирование – в каждом десятом случае. Женщин с изолированной гипертрофией ЗС ЛЖ и МЖП в ходе исследования выявлено не было. Предполагают, что развитие гипертрофии ЛЖ, утолщение стенок и нарушение регуляции тонуса сосудов при АГ связаны не только с повышением уровня АД, но и с нарушением суточного ритма АД [20]. Развитие гипертрофии ЛЖ сопровождается ограничением коронарного резерва, наиболее выраженным при концентрическом типе гипертрофии, а также увеличением частоты безболевой ишемии миокарда. Это связано со структурными изменениями в резистивных коронарных сосудах [21].

При исследовании артерий каротидного бассейна у женщин молодого возраста толщина интима-медиа (ТИМ) в среднем составила 0,99 ± 0,26 мм (диапазон 0,6–1,8 мм), а ТИМ > 0,9 мм выявлена у 27% обследованных. Атеросклеротические бляшки были обнаружены у 21% женщин. Среди этих пациентов в 25% случаев было установлено наличие атеросклеротических бляшек со стенозом просвета сосуда 20%. У 3,6% пациентов стеноз просвета общей сонной артерии составил 25–35%; у 2,4% больных – 50%. Кроме того, у 57% женщин были выявлены С- или S-образные изгибы общей сонной артерии. Отношение ТИМ к диаметру просвета общей сонной артерии составило 0,12 ± 0,02, к диаметру зоны бифуркации – 0,09 ± 0,03, к диаметру внутренней сонной артерия – 0,16 ± 0,04.

Дислипидемия и уровень общего холестерина напрямую связаны с общей и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин и женщин моложе 50 лет [22]. Атерогенность липопротеидов в значительной степени определяется уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности. Строгая независимая прямая связь между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний установлена как у мужчин, так и у женщин [23].

При изучении показателей липидного спектра плазмы крови у женщин молодого возраста с АГ было указано, что уровень общего холестерина составил 5,6 ± 1,6 ммоль/л; холестерина липопротеидов низкой плотности – 3,87 ± 1,60 ммоль/л; липопротеидов высокой плотности – 0,91 ± 0,26 ммоль/л, триглицеридов – 1,62 ± 1,03 ммоль/л; коэффициент атерогенности – 6,1+3,1.

Таким образом, среди факторов риска у женщин молодого возраста, страдающих эссенциальной АГ, наиболее часто встречаются ожирение (76%) и нарушения липидного обмена (67%). При анализе суточного профиля АД почти у половины женщин отмечалось недостаточное снижение ночного АД (профиль non-dippers). Среди типов ремоделирования миокарда при АГ у женщин молодого возраста преобладает концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. У женщин молодого возраста,

страдающих эссенциальной АГ, имеются признаки сосудистого ремоделирования: у каждой четвертой обнаруживается утолщение ТИМ, у каждой пятой – атеросклеротические бляшки с различной степенью стеноза, у более чем половины – С- и S-образные изгибы общей сонной артерии. Для предупреждения раннего развития сердечно-сосудистых осложнений АГ у этой категории больных необходима ранняя коррекция уровня АД и факторов риска (метаболических нарушений со стороны углеводного и липидного обмена, прекращение курения, профилактика и лечение ожирения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Галкин В.А., Масленникова Г.Я. Артериальная гипертония – проблема поликлиническая. Терапевтический архив 2006; 1: 6–9.
2. Потешкина Н.Г., Джанашия П.Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертонией. Артериальная гипертензия 2005; 11(4): 249–51.
3. Чазова И.Е. Артериальная гипертония. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. Сердце 2002; 1(5): 217–20.
4. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.L., 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. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петров Е.В. Суточное мониторирование артериального давления у подростков и лиц молодого возраста. Российский медицинский журнал 2004; 3: 49–51.
6. Deveruex R.B., Reichek N.E. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55(4): 613–8.
7. Devereux R.B. Do antihypertensive drugs differ in their ability to regress left ventricular hypertrophy? Circulation 1997; 95(8): 1983–5.
8. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Petterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19(7): 1550–8.
9. Методология комплексной оценки факторов риска ИБС у женщин. Сердце 2006; 7(31): 336–9.
10. Стародубова А.В., Кисляк О.А., Сторожаков Г.И. Прирост массы тела и ожирение у женщин. Сердце 2005; 5(4): 254–8.
11. Folsom A.R., Kaye S.A., Sellers T.A., et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. JAMA 1993; 269(4): 483–7.
12. Wilhelmsen L. Synergistic effects of risk factors. Clin Exp Hypertens 1990; 12(5): 845–63.
13. Parati G., Ulian L., Santuccciu C., et al. Clinical value of blood pressure variability. Blood Pressure Suppl 1997; 2: 91–6.
14. Гимаев Р.Х., Рузов В.И., Разин В.А., Сапожников А.Н. Показатели сигнал-усредненной ЭКГ у больных гипертонической болезнью с различными типами суточных ритмов артериального давления. Артериальная гипертензия 2005; 11(4): 252–6.
15. Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика 2002; 4: 18–22.
16. Verdecchia P. Circadian blood pressure change and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 528–30.
17. Verdecchia P., Reboldi G.P., Angeli F., et al. Circulation rhythm of pulse pressure in hypertension: prognostic implications. J Hypertens 2003; 21(Suppl 4): 220.
18. Мазур Е.С., Мазур В.В. Суточный ритм артериального давления у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2003; 2: 50–2.
19. Merlo J., Ranstam J., Liedholm H., et al. Incidence of myocardial infarction in elderly men being treated with antihypertensive drugs: population lased cohort study. Br Med J 1996; 313(7055): 457–61.
20. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Связь изменений вазодилататорной функции эндотелия, структуры сосудов и сердца с нарушением суточного профиля артериального давления. Кардиология 2003; 1: 36–9.
21. Ингибиторы АПФ или антагонисты кальция? Клиническая фармакология и терапия 2001; 10(3): 4–7.
22. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19(10): 1434–503.
23. Доборджгинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. Русский медицинский журнал 2000; 8(7): 269–75.

НАРУШЕНИЕ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК КАК СЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОЙ ВИТАМИННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ

В статье проанализирована взаимосвязь физического развития и становления репродуктивной функции девочек, а также витаминная обеспеченность школьниц 2–3-х классов г. Оренбурга. Проведенное исследование позволило установить пониженное потребление девочками витаминов С, B_1, фолата. Выявлены сочетанные дефициты витаминов в питании, дана гигиеническая оценка содержания водорастворимых витаминов в моче.

Ключевые слова: девочки, репродуктивное здоровье, питание, витамины.

The article analyzes the correlation between physical development and reproductive function formation in girls, and provision with vitamins in schoolgirls of 2–3 forms in Orenburg. The study showed deficient use of vitamins C, B1, and folic acid in girls. Authors discovered combined deficiency of vitamins in diet, and gave hygienic estimation of water-soluble vitamins content in urine.

Key words: girl, reproductive health, vitamins.

Т.И.Бурцева,
Н.В.Малышева,
О.И.Бурлуцкая

Оренбургский государственный университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Бурцева Татьяна Ивановна, *кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры нутрициологии и биоэлементологии Оренбургского государственного университета*

Адрес: *460018 Оренбург, пр. Победы, д. 13.*

Репродуктивная функция взрослой женщины на протяжении всей жизни во многом определяется благоприятным течением пубертатного периода [1]. К разрушительным последствиям для репродуктивного здоровья в этот критический период могут привести недостаточное питание в предшествующем возрасте, отклонения в физическом развитии, болезни. В связи с этим особое внимание следует уделять состоянию здоровья и питанию девочек подросткового возраста, так как они являются потенциальными родителями, и во многом состояние их здоровья будет определять здоровье будущих поколений.

В последние годы сохраняется тенденция к увеличению частоты встречаемости заболеваний репродуктивной системы среди девочек. Наиболее распространенными являются нарушения менструального цикла и воспалительные процессы половых органов: каждая восьмая-девятая девочка 10–15 лет уже страдает тем или иным гинекологическим заболеванием или нарушением полового развития [2]. У 50–75% девочек-подростков отмечаются расстройства здоровья, способные оказать отрицательное влияние на реализацию репродуктивного потенциала [3, 4]. Вместе с тем половое созревание во многом зависит от степени морфологической зрелости организма. Известно, что при нарушении репродуктивного здоровья снижается процент гармоничности развития среди девушек [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение полового созревания и распространенности нарушений физического развития среди девочек 11–15 лет, проживающих в Оренбургской области, с оценкой взаимосвязи выявленных отклонений с нарушением питания в возрасте, предшествующем пубертатному периоду (8–10 лет).

В соответствии с отраслевыми стандартами МЗ РФ были оценены основные показатели функции репродуктивной системы 145 респонденток [3]. Гармоничность физического развития оценивалась по Н.А.Агаджаняну (2001), центильным методом, в соответствии со стандартами ВОЗ, а также путем определения индекса массы тела [7].

Исследование обеспеченности витаминами школьниц проводили в апреле 2008 г. В исследованиях приняли участие 30 школьниц 2-х и 3-х классов г. Оренбурга. Для расчета содержания нутриентов в индивидуальных среднесуточных рационах питания использовали программу «АСПОН – питание» (утв. ФЦГСЭН РФ в 1996 г.), позволяющую проводить анализ по 52 основным нут-

риентам (в том числе витаминам), входящим в состав продуктов питания. Для оценки физиологической полноценности рационов питания по витаминам использовали нормы, установленные санитарно-эпидемиологическими требованиями к организации питания обучающихся в образовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования СанПиН 2.4.5.2409-08.

Определение витаминов в моче осуществляли в АНО «Центр биотической медицины» с помощью жидкостной хроматографии (S200, PerkinElmer), с колонкой Phenomenex Luna C_{18} (150 × 4,6 mm) 3 mcm и с системой защиты SecurityGuard.

Анализ особенностей репродуктивного здоровья девочек показал, что максимальное число случаев наступления менархе соответствовало среднероссийским показателям. При этом средний возраст менархе составил 12,4 ± 0,1 года. По нашим данным, у 7% обследованных, достигших менархе, присутствовало замедленное становление регулярных менструаций. Последовательность в появлении вторичных половых признаков была нарушена у 9% девочек, что превышает данные, полученные в других регионах нашей страны [8]. Наиболее распространенным нарушением, как и в исследованиях многих авторов, явилось наличие нарушений менструального цикла с возникновением умеренных, тянущих либо сильных болей внизу живота во время менструации. С возрастом количество девочек с жалобами на болезненные менструации увеличивалось, а у 5% из них боли носили характер первичной альгоменореи. Также было выявлено, что у девочек с нарушением менструального цикла менархе наступило достоверно позже, чем у девочек с нормальным менструальным циклом ($p < 0,001$).

Физическое развитие большинства девочек соответствовало средним центильным интервалам. Среднее значение роста составило 161,8 ± 0,5 см, массы тела – 49,5 ± 0,6 кг и индекса массы тела – 18,9 ± 0,2 кг/м^2. Тем не менее лишь у 59% обследованных имело место гармоничное физическое развитие. Несоответствие показателей роста и массы тела обусловило обнаружение большого числа девочек с дисгармоничным и резко дисгармоничным физическим развитием, обусловленным недостатком массы тела (41%), на фоне низкой частоты девочек с избытком массы тела (2,1%). Наши данные согласуются с установленными тенденциями к снижению массы тела в последние годы у 13–17-летних школьниц [8]. Анализ индекса массы тела также продемонстрировал высокую частоту девочек с недостатком массы (50% с индексом массы тела <19 кг/м^2).

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение питания девочек в возрасте, предшествующем развитию выявленных отклонений и, видимо, обусловившим данные нарушения. Как видно из представленных данных, содержание жирорастворимых витаминов А и Е превышает установленные нормы потребления СанПиН 2.4.5.2409-08 в среднем на 100–300% (*табл. 1*). Содержание витамина B_1 и PP, а также витамина D и фолата было ниже установленных норм; содержание витаминов С приближалось к нормальному уровню.

В рационе питания большинства девочек содержание витаминов А и Е было выше нормативных значений, каждая 4–5-я девочка получала с избытком витамины D, B_2 и B_6 (*табл. 2*). Вместе с тем в рационе значительного числа девочек (61–95%) отмечался дефицит витаминов B_1, D, C,

Таблица 1

Среднесуточный витаминный состав рационов питания школьниц 2-х и 3-х классов (согласно индивидуальным дневникам питания без учета школьных завтраков)

Витамины	Норма потребления	Девочки, n = 20
Витамин А, мг	0,7*	1,5 ± 0,2 (↑)
Витамин B_1, мг	1,2*	0,91 ± 0,05 (↓)
Витамин B_2, мг	1,4*	1,35 ± 0,07
Витамин B_6, мг	1,6**	1,60 ± 0,10
Витамин С, мг	60*	52 ± 4 (↓)
Витамин Е, мг	10*	20,0 ± 0,8
Витамин D, мкг	10**	1,6 ± 0,2 (↓)
Фолат, мкг	200**	115 ± 7 (↓)
Витамин PP, мг	15**	9,7 ± 0,5 (↓)

Примечание. *СанПиН 2.4.5.2409-08; **МР 2.3.1.24.32-08.

Таблица 2

Распространенность отклонений от нормального уровня содержания витаминов в рационах питания учащихся

Витамины	Содержание витаминов в рационе питания, %		
	ниже нормы	норма	выше нормы
Витамин А	–	33	77
Витамин B_1	61	33	6
Витамин B_2	25	55	20
Витамин B_6	39	33	28
Витамин С	77	33	–
Витамин Е	8	22	70
Фолат	95	5	–
Витамин D	72	11	17
Витамин PP	89	11	–

PP и фолата. У каждой 3–4-ой девочки был зафиксирован дефицит витаминов B_2 и B_6. Дефицит витамина Е встречался в единичных случаях, витамина А – ни у одной девочки.

Оценка распространенности отклонений от нормального содержания позволила установить наличие у части школьниц сочетанные дефициты витаминов в рационах питания. Так, сочетанный дефицит витаминов А, D, Е был обнаружен у 6% обследованных, недостаток потребления B_1 и B_2 был установлен у 46% школьниц, B_6 и B_9 – у 55% девочек, что подтверждают ранее полученные данные НИИ питания РАМН [9].

Необходимо отметить, что расчетный метод не учитывает региональные особенности продуктов питания и может иметь только ориентировочный характер. Для более объективной оценки витаминного статуса школьниц было проведено определение отдельных витаминов непосредственно в моче.

Полученные в ходе лабораторного исследования результаты по содержанию витаминов в моче школьниц наглядно показывают, что средние значения содержания водорастворимых витаминов в моче девочек ниже рекомендуемой нормы (*табл. 3*). При этом содержание всех изучаемых витаминов колебалось в пределах 75–87% от нормы. Более того, в ряде случаев зафиксирован значительный дефицит содержания витаминов в изучаемом биосубстрате. Так, например, содержание витамина B_1 в моче 20% девочек ниже нормы почти в 2 раза (*рис. 1*). Дефицит витамина С выявлен у 17% обследованных. Чаще всего (в 45% случаях) встречался дефицит витамина B_2. Установлен также единичный случай выраженного дефицита витамина B_6 – уровень которого был в 2 раза ниже нормы. Избыточное содержание витаминов в моче обнаруживалось достаточно редко.

Таблица 3

Концентрация витаминов в моче в норме и у девочек, включенных в исследование

Витамин	Норма	Девочки, *n* = 20*
Витамин B_1, мкг/мл	0,16	0,12 ± 0,01
Витамин B_2, мкг/мл	0,14	0,12 ± 0,01
Витамин B_6, мкг/мл	1,0	0,85 ± 0,02
Витамин С, мкг/мл	2,9	2,53 ± 0,30
Витамин PP, мкг/мл	5,7	4,93 ± 1,30

Примечание. *Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение.

Таким образом, возраст 11–15 лет, как период становления репродуктивной системы, является не только определяющим дальнейшее половое созревание, но и наиболее чувствительным к нарушениям физического развития, обусловленным недостаточной массой тела девочек и нарушением структуры питания в предпубертатном периоде. По результатам проведенного исследования можно предположить, что установленный дефицит витаминов является следствием недостаточности их содержания в индивидуальных рационах питания. Результаты нашего исследования наглядно показывают нарушения структуры питания девочек в предпубертатном периоде, что, возможно, приводит к нарушениям формирования репродуктивной системы и вызывает в дальнейшем массу отклонений в здоровье женщин. Полученные нами результаты согласуются с данными многих авторов о том, что половое созревание тесно связано с массой тела и структурой питания.

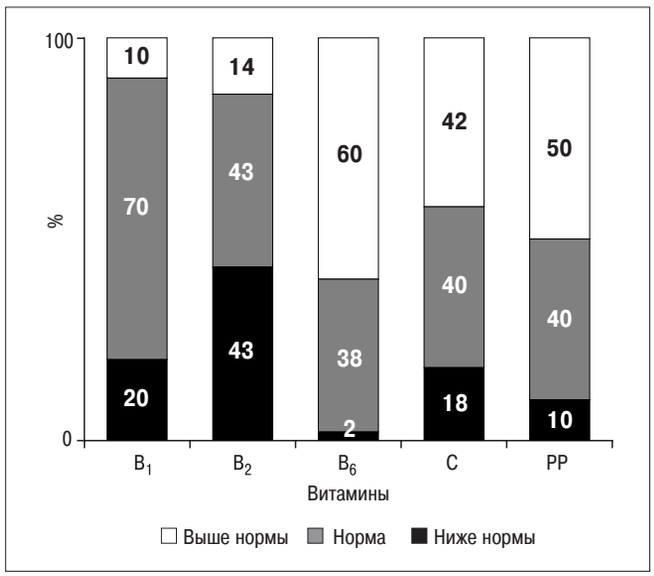


Рисунок 1. Содержание витаминов в моче обследованных школьниц

ЛИТЕРАТУРА

1. Цатурян С.Я., Грабеклис А.Р. Сравнение элементного состава волос в препубертатном и пубертатном возрасте. Микроэлементы в медицине 2005.
2. Камаев И.А., Иорданская Н.А., Борисова З.К. Медико-социальные аспекты репродуктивного потенциала девушек-подростков сельской местности. Гигиена и санитария 2005; 4: 50–1.
3. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Принципы амбулаторной помощи девочкам с дисменореей. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2005; 4: 17–29.

4. Фролова О.Г. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья. Акушерство и гинекология 2005; 1: 3–6.
5. Богатырев В.С. Физиологическая характеристика физического развития и репродуктивного здоровья выпускниц средних школ, проживающих на экологически различных территориях Кировской области: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук. М., 1999; 33.
6. Weaver C.M. Adolescence: the period of dramatic bone growth. Endocrine 2002; 17(1): 43–8.
7. Brey G.A., Inoue S., Nishizawa Y. Hypothalamic obesity. The autonomic hypothesis and the lateral hypothalamus. Diabetoligia 1981; 20: 366–77.
8. Ушакова Г.А., Елгина С.И., Назаренко М.Ю. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек. Акушерство и гинекология 2006; 1: 34–9.
9. Конь И.Я. Некоторые актуальные проблемы современной детской диетологии (нутрициологии). Вопросы детской диетологии 2003; 1(1): 8–15.
10. Нотова С.В., Бурцева Т.И., Горелова Ж.Ю. и др. Особенности питания, элементного статуса организма учащихся и их успеваемость. Вопросы современной педиатрии 2007; 6(5): 70–3.
11. Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования. СанПиН 2.4.5.2409-08.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

Подписаться на электронную версию журналов, архив издательства и отдельные статьи вы можете через Научную электронную библиотеку www.elibrary.ru.

Стоимость подписки на годовой комплект:
для физ. лиц – 380 рублей.
для юр. лиц – 1 000 рублей.
На полугодовой комплект:
для физ. лиц – 190 рублей.
для юр. лиц – 500 рублей.

Оформить подписку через редакцию можно с любого номера.
Чтобы оформить подписку, необходимо:
– заполнить прилагаемую квитанцию;
– при заполнении указать адрес доставки с индексом и телефон;
– перечислить деньги на указанный р/счет;
– отправить копию квитанции об оплате по адресу: 127473 Москва, а/я 82, или по электронной почте: redakciya@gzrf.ru; или по факсу: 8 (499) 978-1676

Извещение

Форма № ПД-4

СБЕРБАНК РОССИИ
Основан в 1841 году

ООО «Компания Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 7 5 8 1 0 0 0 — (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 6 0 0 2 8 0 0 0 0 6 1 1 — (номер счета получателя платежа)

в ОАО «Банк Москвы» (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 2 1 9

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. ____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. ____ коп.

Итого _____ руб. ____ коп. «____» _____ 200___ г.

Кассир

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

ООО «Компания Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 7 5 8 1 0 0 0 — (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 6 0 0 2 8 0 0 0 0 6 1 1 — (номер счета получателя платежа)

в ОАО «Банк Москвы» (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 2 1 9

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9

«Проблемы женского здоровья» (подписка на журнал) с № _____ по № _____

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес (индекс) _____ Телефон (____) _____

Сумма платежа _____ руб. ____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. ____ коп.

Итого _____ руб. ____ коп. «____» _____ 200___ г.

Квитанция
Кассир

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

ВЛИЯЕТ ЛИ РЕГУЛЯРНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ МОЛОКА ИЛИ МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ?

Статья посвящена анализу рандомизированных контролируемых исследований, имевших целью изучение влияния молока и молочных продуктов (йогурт, сыр), в том числе и обогащенных кальцием, на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у детей, с учетом их пола. Показано, что введение в рацион детей и подростков таких продуктов (большинство исследований выполнено с участием девочек) приводит в течение 9–24 мес к дополнительному увеличению МПКТ. Указанное свойство обогащенных кальцием молочных продуктов выражено в большей степени, чем при употреблении молока в обычном (привычном) количестве. В условиях оптимального питания, когда физиологическая потребность детского организма в кальции обеспечивается в полном объеме за счет регулярного потребления молочных продуктов, необходимость введения в рацион дополнительных количеств макроэлемента сомнительна. Кроме того, по данным контролируемых исследований, приверженность детей к употреблению некоторых продуктов, производимых из молока (например, обогащенного кальцием сыра), недостаточно высокая. Напротив, употребление молока, в том числе ароматизированного, а также йогурта позволяет существенно повысить комплаентность. Это представляется важным при формировании у детей здоровьесохраняющих пищевых предпочтений и привычек.

Ключевые слова: девочки, молоко, молочные продукты, кальций, минеральная плотность костной ткани.

This article is dedicated to the analysis of randomized controlled trials, studying influence of milk and dairy products (yoghurt, cheese), including fortified with calcium ones, on bone mineral density (BMD) in children. It was shown that addition of such products to the dietary intake of children and adolescents in 9–24 months leads to additional increase of BMD. This property expressed in fortified foods more then in milk in usual (habitual) quantity. In conditions of optimal nutrition, while physiological needs of child's organism in calcium is provided owing to regular use of dairy products, a necessity of addition of complementary doses of this macroelement to the dietary intake is questionable. Besides, the data from controlled studies showed that adherence of children to some dairy products (fortified cheese, for example), is inadequately low. Use of milk, including aromatized one, and yoghurt, allows considerable increasing of compliance. It's important for forming of wholesome nutritive preferences and habits in children.

Key words: girls, milk, dairy products, calcium, bone mineral density.

Р.Т.Сайгитов

Городская клиническая больница № 59, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Сайгитов Руслан Темирсултанович,
д.м.н., врач-кардиолог клинико-экспериментальной лаборатории Городской клинической больницы № 59

Адрес: *127473 Москва, ул. Достоевского, д. 31/33.*

Молоко – ключевой элемент рационального питания ребенка первого года жизни. При расширении рациона и переходе детей к обычному питанию объем потребляемого молока, сначала грудного матери, а затем уже и животного происхождения, неуклонно снижается. Постепенно изменяются пищевые привычки детей, у значительной части которых уже в начальных классах общеобразовательных учреждений на первый план выходит потребление соков и газированных неалкогольных напитков. Указанная закономерность характерна для популяции в целом и наблюдается на протяжении уже нескольких десятилетий (*рис. 1*) [1].

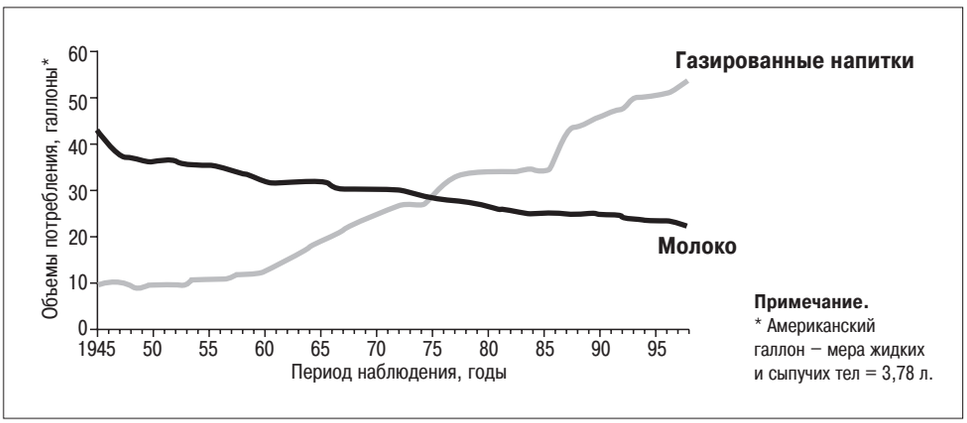


Рисунок 1. Объемы потребления (на человека) молока и газированных напитков в США, 1945(47)–1998 гг. (адаптировано из [1])

В развитых странах за последние 25–30 лет отмечено значительное снижение потребления молочных продуктов, главным образом, цельного молока. В частности, в Великобритании за период с 1975 по 2002–2003 г. объемы потребления цельного молока снизились почти в 5 раз – с 2,7 л в неделю на одного человека до 0,6 л соответственно [2]. Необходимо отметить, что снижение потребления цельного молока происходит при увеличении в рационе детей доли молочных продуктов – йогурта, сыра, творога. Так, в соответствии с представленной выше статистикой в Великобритании доля цельного молока в рационе питания населения страны в 1975 г. составляла около 90% всего объема потребляемых молочных продуктов, в 2001–2003 гг. – лишь 28% [2]. Возможно именно такая «компенсация» определила лишь умеренное снижение содержания кальция в рационе семей Великобритании за указанный период – с 1 064 до 932 мг, или чуть более чем на 10% на одного человека в день. Интересно, что содержание витамина D, известного кофактора процессов формирования кости, в рационе, напротив, увеличилось с 2,84 до 3,26 мкг на одного человека в день, а содержание белка не изменилось. Еще одно важное наблюдение – потребление молока и кальция ребенком в полных семьях с тремя и более детьми ниже на 10–20% по сравнению с полными семьями, имеющими одного ребенка (*рис. 2*) [2].

В России содержание кальция в рационе детей также может быть недостаточным. Так, по некоторым выборочным данным, среднее содержание кальция в суточном рационе 5–6-летних детей составляет 680–760 мг, что, по мнению авторов исследований, почти на четверть ниже рекомендуемого уровня [3, 4]. По данным популяционного исследования Н.А.Оглоблина, обеспеченность детей (1–17 лет) кальцием может быть еще ниже, составляя в среднем от 479 до 524 мг/сут. И это притом, что доля кальция, получаемая с молочными продуктами, составляет лишь около 45% от его общего количества, потребляемого с пищей [5].

По некоторым данным, потребление молока и содержание кальция в суточном рационе питания у девочек существенно ниже, чем у мальчиков, причем указанные различия наиболее заметны в группе подростков (*рис. 3, 4*) [6, 7].

Одним из прямых следствий дефицита кальция в питании детей является недостаточная кальцификация костной ткани, далее – развитие остеопе-

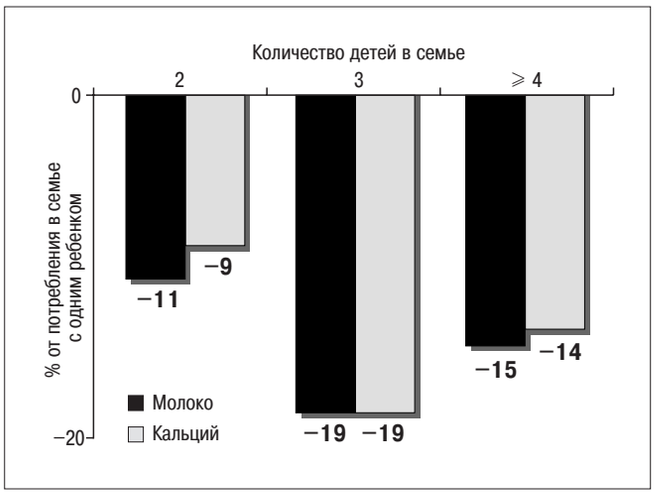


Рисунок 2. Еженедельное потребление молока и содержание кальция в суточном рационе питания детей из полных семей (семей с двумя родителями) (адаптировано из [2])

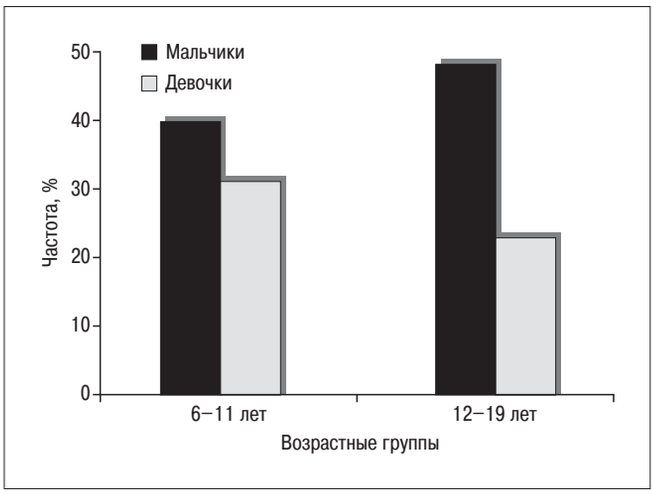


Рисунок 3. Популяционная частота детей и подростков, объемы потребление молока которыми соответствует рекомендованному уровню (адаптировано из [6])

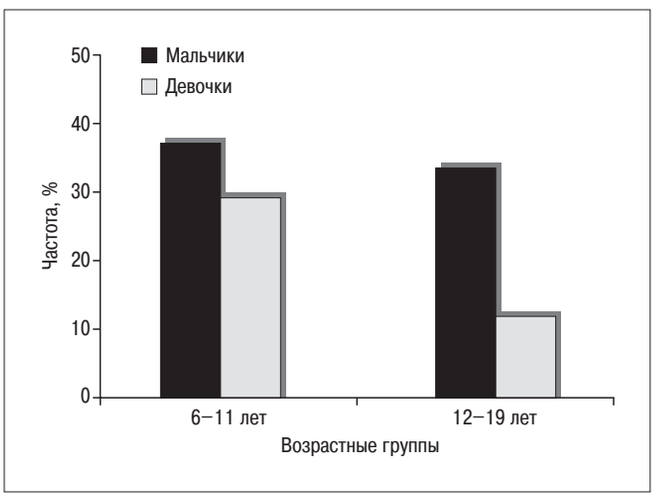


Рисунок 4. Популяционная частота детей и подростков, в рационе которых содержание кальция соответствует рекомендованному уровню (адаптировано из [7])

нии, остеопороза и, как результат, высокий риск перелома костей. Особенно отчетливо данный факт продемонстрирован в группе детей, избегающих, по тем или иным причинам (высокая чувствительность к белкам коровьего молока и пр.), употребления молока. Их рацион содержит значительно меньше кальция, минеральная плотность кости у них также ниже, а риск перелома костей (даже при незначительной травме) выше, главным образом, в предпубертатный период [8–10]. Кроме того, по данным мета-анализа восьми исследований минеральная плотность костей у детей с переломом была ниже, чем у детей без перелома, но сопоставимых с первыми по полу, возрасту, физической активности [11]. В исследовании L.Pires и соавт. этот факт был не только подтвержден, но и было дополнительно обнаружено, что дети с переломом кости употребляли молока в объеме почти в два раза меньшем, чем дети группы контроля [12]. Именно это обстоятельство, по мнению J.Konstantynowicz и соавт., предопределило более чем четырехкратное увеличением риска перелома костей у девочек, но не у мальчиков [10]. Важно, что по данным S.Khosla и соавт. (Рочестер, США, анализировался период с 1969–71 по 1999–2001 гг.) пик частоты переломов костей предплечья в когорте лиц младше 35 лет приходился на возраст 11–14 лет у мальчиков (у 11–15% в год) и 8–11 лет у девочек (у 8–12% в год) (*рис. 5*). Исследователи отметили, что за последние 30 лет риск переломов увеличился на 32% у лиц мужского пола и на 56% у лиц женского пола. Повозрастной анализ продемонстрировал, что указанная тенденция характерна только для детей, но не 20–35-летних [13]. Учитывая, что в США более 70% потребляемого с пищей кальция приходится на его «молочную» фракцию, снижение объема потребления именно данного продукта может предопределить развитие дефицита кальция у детей и, как следствие, высокий риск перелома костей. S.Khosla и соавт., обсуждая полученные результаты, ссылаясь на данные национальной статистики, отметили снижение за период с 1977–1978 по 1994–1996 гг. потребления молока девочками 12–19 лет почти на 60% и, напротив, почти двукратное увеличение потребления неалкогольных напитков. Вместе с тем, снижения потребления кальция за этот период не произошло, хотя его среднее содержание в рационе по-прежнему оставалось ниже рекомендованного уровня [13].

Нельзя не отметить тот факт, что длительный дефицит кальция у детей и подростков может быть связан с высоким риском переломов костей в будущем. Известно, что от 90 до 95% всего кальция в организме взрослого человека накапливается именно в подростковом возрасте [14]. Более того, по данным H.Kalkwarf и соавт., риск перелома у женщин младше 50 лет был связан с объемом молока, потребляемого в детстве, но не подростковом возрасте. Было показано, что в сравнении с женщинами, употреблявшими более одной порции (стакана) молока в день, риск перелома при употреблении менее одной порции в неделю в возрасте 5–12, но не 13–17 лет был выше в 2 раза [15]. Связь количества потребляемого в детском возрасте кальция с денситометрическими характеристиками костной ткани уже в молодом возрасте была отмечена и в исследовании H.Vatanparast и соавт. [16]. Кроме того, авторами исследования было показано, что на содержание минералов (кальция и др.) в костной ткани влиял и уровень белка в молоке. Однако в группе женщин этот эффект был подтвержден только для тех, кто потреблял кальций не менее 1000 мг/сут [16].

Следует подчеркнуть, что результаты когортных и перекрестных (cross-sectional) исследований,

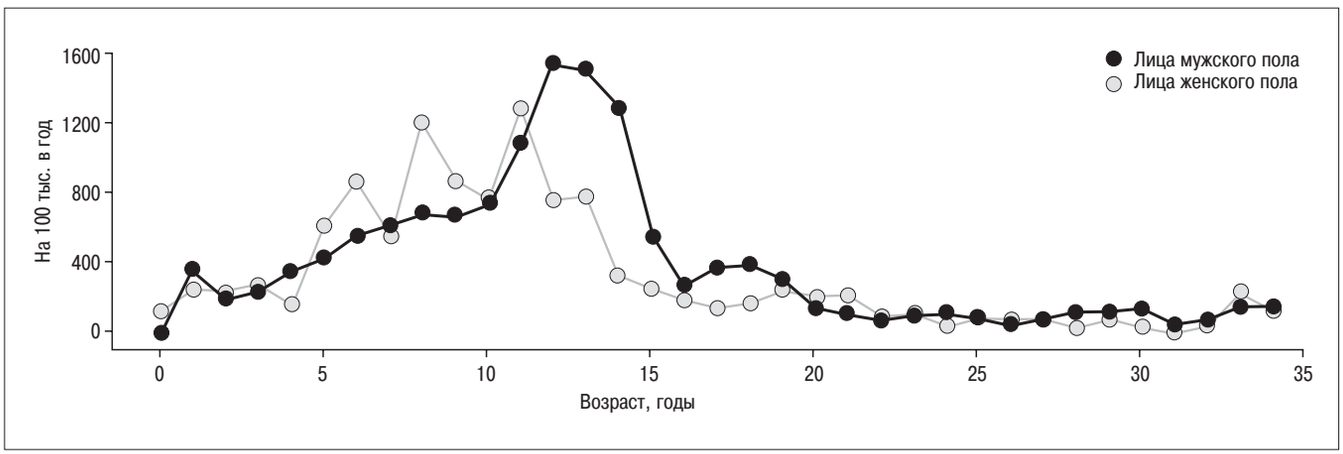


Рисунок 5. Частота переломов дистальных отделов предплечья у лиц мужского и женского пола (Олмстед, Миннесота, США, 1999–2001 гг.) [13]

а также анализ по типу случай-контроль могут быть искажены влиянием неучтенных исследователями «вмешивающихся» факторов (уровень физической активности, особенности питания и т.д.). Кроме того, положительные результаты отдельных исследований могут быть опровергнуты, причем неоднократно. На это указывают результаты последнего из опубликованных систематических обзоров, в котором был проанализирован весь спектр исследований (когортные, ретроспективные, обсервационные и рандомизированные), направленных на изучение влияния потребления молока или молочных продуктов на состояние костной ткани [17]. По заключению авторов обзора опубликованные данные не поддерживают широко принятую позицию экспертов о важности регулярного употребления молока и молочных продуктов для повышения минерализации костной ткани детей и подростков. Более того, авторы подчеркнули, что на момент публикации обзора (2005 г.) имелись лишь ограниченные данные о влиянии молока и молочных продуктов на плотность минеральной кости у мальчиков, а также у детей в возрасте до семи лет. Важно, что в опубликованных, на сегодняшний день, обзорах было учтено лишь незначительное число (не более трех в каждом случае) рандомизированных контролируемых исследований эффективности регулярного употребления молока детьми и подростками [17–19]. Кроме того, авторы обзоров ссылались на результаты двух рандомизированных исследований, дизайн которых при детальном анализе не позволяет рассматривать их как хорошо спланированные. В частности, исследование A.Fehily и соавт. хотя первоначально и было спланировано как рандомизированное (дети 7–9 лет основной группы получали дополнительно 190 мл молока в день в течение двух лет), но не предполагало оценки плотности костной ткани. Этот аспект физического здоровья участников исследования был проанализирован дополнительно только через 12 лет после завершения протокола (различия в плотности костей предплечья в основной и контрольной группах обнаружены не были) [20]. Результаты еще одного относительно небольшого (n = 31) исследования, которые цитируются в обзоре A.Lanou и соавт. (2005), заставляют сомневаться в правомочности их использования. V.Matkovic и соавт. оценивали эффект регулярного употребления молока, а также приема карбоната кальция в течение двух лет [21]. Вместе с тем из-за небольшого числа участников исследования (девочки 14 лет) в описании результатов авторы вынуждены были объединить результаты, полученные в группах детей, употреблявших молоко и таблетированный карбонат кальция. В исследовании не отмечено положительного влияния молока/кальция на показатель минеральной плотности кости, как указывают авторы, вследствие недостаточной мощности статистического критерия.

В настоящее время опубликованы два мета-анализа исследований, анализировавших влияние кальция и/или молочных продуктов на минеральную плотность костной ткани детей [22, 23]. По данным T.Winzenberg и соавт. (n = 19 исследований, около 3 тыс. здоровых детей), применение таблетированного кальция в течение 12–24 мес сопровождается небольшим, но статистически значимым увеличением минеральной плотности костной ткани – на 6,4 г/м^2, или на 1,7% в год от исходного значения [22]. При обсуждении результатов этого мета-анализа ряд исследователей выразили свое скептическое отношение к необходимости (клинической оправданности) добавления таблетированного кальция в ежедневный рацион детей [24]. Мета-анализ M.Huncharek и соавт., объединивший результаты 21 контролируемого и обсервационного исследования, не подтвердил связи между фактом добавления в рацион питания детей кальция или молочных продуктов с содержанием кальция в костной ткани [23]. Вместе с тем, было обнаружено, что у детей с недостаточным ежесуточным потреблением кальция дотация макроэлемента способствует увеличению его содержания в костной ткани на 49 г (95% доверительный интервал 24–77).

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют убедительные (воспроизведенные в других исследованиях и подвергнутые систематическому анализу) данные о положительном влиянии молока или молочных продуктов на такие специфические характеристики костной ткани здоровых детей, как ее плотность, содержание кальция на единицу ее площади/объема. Следовательно, существующее мнение о влиянии потребления молока на указанные показатели часто интуитивно или базируется на данных отдельных исследований, результаты которых требуют дополнительных подтверждений.

Ниже представлен анализ опубликованных результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась необходимость регулярного употребления молока для повышения минеральной плотности костной ткани и содержания в ней кальция. Основной поиск осуществлялся в базе данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, глубина поиска 1966–2008 гг.) по ключевым словам: «milk», «dairy product», «bone density», «mineral content». Кроме того, анализировались библиографичес-

кие ссылки оригинальных статей и обзоров по теме. Дополнительный поиск проводился с помощью поисковой системы NIGMA (www.nigma.ru). В ходе поиска было обнаружено 11 публикаций, результаты рандомизированных контролируемых исследований, выполненных за период с 1995 по 2005 г. [25–35].

Анализ дизайна исследований позволил выявить 3 варианта сравнения эффективности употребления молока/молочных продуктов. Первая группа – это исследования (n = 3), в которых изучалось преимущество регулярного употребления молока или молочных продуктов, содержащих обычное количество кальция, над привычным (по потребности) [27, 29, 34]. Вторая, наиболее многочисленная группа – исследования (n = 6), в которых изучалась эффективность регулярного употребления молока или молочных продуктов в объеме, позволяющем достичь рекомендуемого уровня содержания кальция (1 200–1 300 мг/сут) [25, 26, 28, 32, 35], либо обогащенных кальцием [30], по сравнению с привычным (по потребности) употреблением этой категории продуктов, содержащим обычное количество кальция. И третий вариант сравнения (n = 2) – эффективность регулярного употребления молока, обогащенного кальцием, по сравнению с регулярным употреблением этого продукта, содержащего обычное количество кальция [31, 33].

Общая характеристика исследований представлена в *таблице 1.* Продолжительность исследований составила от 9 до 24 мес. В 7 из 11 исследований были включены только девочки, в остальных – анализировали смешанную выборку. В исследованиях принимали участие, главным образом, дети и подростки в возрасте от 8 до 16 лет. Только в одном случае анализировалось изменение плотности костной ткани (при регулярном употреблении йогурта) у детей 3–5 лет [34]. Для 6 из 11 исследований было известно среднее содержание кальция в ежедневном рационе детей на момент включения в исследование – оно варьировалось от 418 до 934 мг/сут, т.е. в большинстве случаев было ниже уровня 800–1300 мг/сут, рекомендованного для детей и подростков в возрасте от 8 до 18 лет [36].

Преимущество регулярного (ежедневного) употребления молока или молочных продуктов (сыра и/или йогурта) было продемонстрировано во всех трех исследованиях, анализировавших в качестве контрольного показателя изменение костной ткани (ее плотности, содержание кальция) у детей и подростков (3–5, 12 и 15 лет) с обычным (привычным) рационом питания [27, 29, 34]. В исследовании J.Cadogan и соавт. дополнительное (связанное с регулярным употреблением молока) увеличение суммарного показателя минеральной плотности костной ткани составило 1,1%, или около 9 г/см^2 за 18 мес (p = 0,017), общий показатель содержания минералов в костной ткани вырос на 2,9%, или 37 г (p = 0,035) [27]. Кроме того, было отмечено, что увеличение плотности костной ткани не было однородным и отмечалось преимущественно в костях таза и нижних конечностей. В исследовании Merrilees M. и соавт. в результате 24-месячного регулярного употребления молока, сыра или йогурта минимальное увеличение минеральной плотности костной ткани отмечено в поясничных позвонках (L2–4) – 1,8%, максимальное – в области трохантера (4,6%) и шейки бедренной кости (4,8%; во всех случаях $p < 0,05$) [29]. Статистически значимое увеличение минерального компонента костной ткани было отмечено только в области трохантера ($p < 0,05$). В исследовании M.He и соавт. уже при 9-месячном ежедневном употреблении йогурта (125 г) у детей 3–5 лет отмечено дополнительное увеличение суммарного показателя минеральной плотности костной ткани – в среднем на 15 г/см^2 (95% доверительный интервал) [34]. По результатам трех исследований в основной группе детей (регулярное употребление молока/молочных продуктов) отмечено увеличение потребления кальция до 1 125–1 160 мг/сут [27, 29, 34]. Кроме того, установлено увеличение потребления белка [27, 29], фосфора [27, 29], магния [27], цинка [27, 34] и витамина B_2 [34].

Анализ результатов исследований второй группы, охарактеризованной выше, позволяет получить представление о том, приводит ли увеличение содержания кальция в молоке и/или молочных продуктах (путем наращивания их объема либо обогащения кальцием) к дополнительному приросту денситометрических характеристик костной ткани. Согласно данным G.Chan и соавт. ежедневное употребление молочных продуктов в объеме, позволяющем достичь содержания кальция в рационе в количестве около 1 200 мг/сут, сопровождалось дополнительным (в сравнении с обычным питанием) увеличением суммарного показателя минеральной плотности костной ткани в среднем на 6,6% за 12 мес исследования [25]. Минерализация костной ткани, опять же, была неодинаковой; статистически значимое увеличение минеральной плотности костной ткани было отмечено при абсорбциометрии поясничных позвонков – в среднем на 9,9%, но не шейки бедренной кости и лучевой кости. Дополнительное статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение суммарной минеральной

Таблица

Общая характеристика рандомизированных контролируемых исследований влияния молока и/или молочных продуктов на минерализацию костной ткани детей и подростков

Исследование	Страна	Продукт	Длительность исследования, мес	Участники, абс.*	Женский пол, %	Возраст, годы	Ca в рационе, мг/сут
Вариант сравнения 1:							
J.Cadogan [27]	Англия	Молоко	18	82	100	12	739
M.Merrilees [29]	Новая Зеландия	Молоко, сыр, йогурт	24	91	100	15	–
M.He [34]	Китай	Йогурт	9	402	46	3–5	–
Вариант сравнения 2:							
G.Chan [25]	США	Молочные продукты	12	46	100	11	728
N.Solomons [26]	Гватемала	То же	12	22	100	–	728
E.Renner [28]	Германия	То же	–	–	м/д	15–16	–
X.Du [30]	Китай	Молоко	24	497	100	10	418
E.Lau [32]	Китай	Сухое молоко	18	344	м/д	9–10	–
S.Cheng [35]	Финляндия	Йогурт (4 мес) + сыр (20 мес)	24	84	100	10–12	706
Вариант сравнения 3:							
M.Gibbons [31]	Новая Зеландия	Сухое молоко	18	154	51	8–10	934
D.Courteix [33]	Франция	То же	12	113	100	–	–

Примечание. * Число участников, завершивших исследование; м/д – в исследовании анализировалась смешанная выборка (мальчики/девочки).

Вариант сравнения 1: регулярное потребление молока против его привычного потребления (в обоих случаях с обычным содержанием кальция в молоке).

Вариант сравнения 2: регулярное потребление молока, содержащего рекомендованное суточное количество кальция, против привычного потребления молока (с обычным содержанием кальция).

Вариант сравнения 3: регулярное потребление молока, содержащего суточное количество кальция выше рекомендованного уровня, против регулярного потребления молока, содержащего рекомендованное суточное количество кальция.

плотности костной ткани в результате употребления достаточного по содержанию кальция объема молочных продуктов обнаружено также в исследовании E.Renner и соавт. (кальция – до 1 200 мг/сут) – в среднем на 1,7 г/м^2 [28], X.Du и соавт. (кальция до 650 мг/сут) – на 3,1%, или 22 г/м^2 [30], S.Cheng и соавт. (кальция – до 1 400 мг/сут) – на 1,5% (больше у детей с уровнем приверженности > 50%) [35], E.Lau и соавт. (кальция – до 650 мг/сут) на 0,7% [32]. Кроме того, в последнем исследовании увеличение количества потребляемого кальция до 1 300 мг/сут приводило к большему увеличению не только суммарной минеральной плотности, но и минеральной плотности проксимальной части бедренной кости – на 1,1% и поясничных позвонков – на 1,4% [32]. Только в одном исследовании увеличение потребляемого с молочными продуктами кальция с 728 мг/сут (в контрольной группе) до 1 200 мг/сут в течение 12 мес не сопровождалось дополнительным увеличением плотности костной ткани и содержанием в ней минерального компонента [26]. В двух исследованиях было отмечено увеличение к концу исследования потребления кальция и фосфора [25, 30], а также белка и витамина D [25]. Следует подчеркнуть, что приверженность детей к длительному употреблению некоторых продуктов (в частности, сыра) может быть невысокой [35] и, напротив, достаточной (85–95%) при включении в рацион цельного и/или ароматизированного молока, а также йогурта [30, 31, 34].

Как уже отмечалось выше, преимущества регулярного употребления обогащенного кальцием молока перед регулярным употреблением молока, содержащего достаточное количество кальция, была изучена в двух плацебоконтролируемых исследованиях [31, 33]. В исследовании M.Gibbons и соавт. дети 8–10 лет контрольной группы ежедневно употребляли молоко, содержащее дополнительно 400 мг кальция, дети основной группы – молоко, содержащее в суточной порции 1 200 мг кальция

[31]. Необходимо отметить, что, таким образом, в рационе детей контрольной группы содержание кальция соответствовало рекомендуемому уровню (~1 400 мг/сут). Соответственно, в исследовании, по сути, проверялась гипотеза о положительном эффекте избыточного потребления кальция (> 2 000 мг/сут) при нормальном его содержании в рационе. В результате через 18 мес наблюдения, дополнительного увеличения минеральной плотности костной ткани (суммарная, поясничных позвонков, бедренной кости) зафиксировано не было [31]. В исследовании D.Courteix и соавт. был проанализирован эффект употребления обогащенного кальцием молока и/или повышенной физической активности (+7,2 ч в неделю в сравнении с 1,2 ч в контрольной группе) [33]. Дети, включенные в исследование, были рандомизированы в четыре группы: 1-я – регулярное употребление молока с обычным содержанием кальция (+400 мг/сут) и обычная физическая нагрузка; 2-я – регулярное употребление молока, обогащенного кальцием (+1 200 мг/сут), и обычная физическая нагрузка; 3-я – регулярное употребление молока с обычным содержанием кальция и повышенная физическая нагрузка; 4-я – регулярное употребление молока, обогащенного кальцием, и повышенная физическая нагрузка. В результате исследования было отмечено, что увеличение минеральной плотности костной ткани по сравнению с детьми 1-й группы произошло только в группе детей, у которых регулярное употребление обогащенного кальцием молока сочеталось с физической нагрузкой (4-я группа). У детей этой группы отмечено повышение суммарной минеральной плотности костной ткани – в среднем на 6,3% ($p < 0,05$). Кроме того, из шести точек костной ткани различной локализации увеличение минеральной плотности отмечено только для поясничных позвонков (+11%; $p < 0,05$) и шейки бедренной кости (+8,2%; $p < 0,02$). Во 2-й и 3-й группах детей изменение характеристик костной ткани было сопоставимо с таковым в контрольной группе, т.е. был повторен результат исследования M.Gibbons и соавт. [31].

Обращает на себя внимание, что в части проанализированных исследований, дополнительная дотация кальция в составе молока или молочных продуктов приводила к увеличению минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков и нижних конечностей [25, 27, 29, 32, 33]. Возможно, именно этим объясняется почти двукратное снижение риска переломов у молодых женщин (< 50 лет), регулярно употреблявших молоко в детстве [15], притом, что известно, что частота переломов именно костей нижних конечностей значительно увеличивается с возрастом. Напротив, в детском возрасте чаще всего регистрируются переломы верхних конечностей и, главным образом, предплечья [13].

Дополнительного обсуждения требует величина прироста минеральной плотности костной ткани, связанного с регулярным употреблением молока и/или молочных продуктов. В большинстве рандомизированных исследований, представленных выше, отмечался небольшой прирост плотности костной ткани – часто на 1–3%. Достаточно ли этого для того, чтобы добиться снижения риска перелома костей уже в детском возрасте? По данным многочисленных исследований, у детей с переломом костей показатель минеральной плотности костной ткани ниже, чем у детей без перелома, на 1–4% [37, 38]. Эти наблюдения были суммированы в рамках мета-анализа, в результате которого было подтверждено, что данные различия невелики – стандартизированное различие средних такого параметра в единицах стандартного отклонения составило –0,32 (–0,43; –0,21), что при переводе в абсолютные значения предположительно соответствует различию в 15–20 мг/см^2 [11]. Тем не менее даже такое небольшое снижение (отставание в приросте) минеральной плотности костной ткани способно предопределить дополнительный (+50–60%) риск перелома костей у детей [37, 38]. Отсроченный эффект (минерализация костной ткани, снижение риска переломов и т.д.) регулярного употребления молока и молочных продуктов, в том числе и обогащенных кальцием, требует дополнительного изучения и пока не нашло своего подтверждения.

К сожалению, в России рандомизированные контролируемые исследования по оценке влияния регулярного употребления молока и/или молочных продуктов на показатели минерализации костной ткани не проводились. В отдельных исследованиях с открытым дизайном были отмечены положительные тенденции в изменении денситометрических показателей костной ткани у детей при регулярном употреблении молочных продуктов. В частности, позитивные изменения характеристик костной ткани были зафиксированы у детей 3–12 лет, наблюдавшихся по поводу переломов костей, при употреблении творога [39]. В другом исследовании регулярное в течение 6 мес употребление детьми в возрасте 5–6 лет обогащенного кальцием и витамином D йогурта в объеме 180 мл/сут (+432 мг кальция при среднесуточном его содержании в рационе питания – 570 мг/сут) приводило к увеличению прочности кости (оценивалось по значению Z-score) по сравнению с детьми контрольной группы (обычный рацион питания) [40].

Результаты контролируемых исследований, суммированные в настоящем обзоре, указывают на необходимость внедрения государственных программ, направленных на включение в рацион детей достаточных по объему и содержанию кальция, молока и молочных продуктов. Только в рамках таких программ возможно целенаправленное (в долгосрочной перспективе) формирование у детей здоровьесохраняющих пищевых предпочтений и привычек, так как даже для достижения такого частного результата употребления молока, как повышение минеральной плотности костной ткани на 1–3% требуется от одного года до двух лет. В «обычных» условиях приверженность к регулярному (ежедневному) употреблению молока демонстрирует лишь менее половины детей нашей страны. Остальные же употребляют его периодически (около 40% – несколько раз в неделю/месяц), эпизодически (несколько раз в год) или вообще не употребляют (около 5%) [5]. Кроме того, показано, что добавление в рацион питания детей молока способствует замещению им калорийных сахаросодержащих напитков [41, 42], снижая в результате и риск переломов [7, 10].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время результаты рандомизированных контролируемых исследований позволяют утверждать, что регулярное (ежедневное) употребление молока или молочных продуктов (йогурт, сыр), содержащих как обычное количество кальция, так и обогащенных им, сопровождается дополнительным увеличением минеральной плотности костной ткани. Для уточнения, имеет ли преимущество регулярное употребление молока/молочных продуктов, обогащенных кальцием, над аналогичным режимом употребления этих продуктов при обычном содержании кальция, требуется проведение дополнительных исследований. В условиях оптимального питания, когда физиологическая потребность детского организма в кальции обеспечивается в полном объеме за счет регулярного потребления молочных продуктов, необходимость введения в рацион дополнительных количеств макроэлемента не доказана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Putnam J. Major trends in US food supply, 1909–99. Food Rev. 2000; 23: 8–15.
2. Family Food in 2002–03. National Statistics Publication by DEFRA. London, 2004. Доступно на: http://statistics.defra.gov.uk
3. Никонов Б.И., Гурвич В.Б., Лаврентьев А.Н., Мажаева Т.В. Питание и некоторые показатели пищевого статуса населения Свердловской области. Доступно на: http://www.ocsen.ru
4. Вишневецкая Т.Ю., Горелова Ж.Ю., Макарова А.Ю. Питание в организованных детских коллективах и его влияние на физическое развитие и физическую работоспособность детей 6-летнего возраста. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (4): 132–6.
5. Оглобин Н.А. Оценка факторов риска развития алиментарнозависимого остеопороза у различных групп населения. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2006; 12.
6. Muñoz K.A., Krebs-Smith S.M., Ballard-Barbash R., Cleveland L.E. Food intakes of US children and adolescents compared with recommendations. Pediatrics 1997; 100(3 Pt 1): 323–9.
7. Greer F.R., Krebs N.F.; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. Pediatrics 2006; 117(2): 578–85.
8. Goulding A., Rockell J.E., Black R.E., et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. J Am Diet Assoc 2004; 104(2): 250–3.
9. Matlik L., Savaiano D., McCabe G., et al. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10to 13-year-old female adolescents. Pediatrics 2007; 120(3): 669–77.
10. Konstantynowicz J., Nguyen T.V., Kaczmarski M., et al. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. Osteoporos Int 2007; 18(12): 1601–7.
11. Clark E.M., Tobias J.H., Ness A.R. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2006; 117(2): 291–7.
12. Pires L.A., Souza A.C., Laitano O., Meyer F. Bone mineral density, milk intake and physical activity in boys who suffered forearm fractures. J Pediatr (Rio J). 2005; 81(4): 332–6.
13. Khosla S., Melton L.J., Dekutoski M.B., et al. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. JAMA 2003; 290(11): 1479–85.
14. Teegarden D., Proulx W.R., Martin B.R., et al. Peak bone mass in young women. J Bone Miner Res 1995; 10(5): 711–5.
15. Kalkwarf H.J., Khoury J.C., Lanphear B.P. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. Am J Clin Nutr 2003; 77(1): 257–65.

16. Vatanparast H., Bailey D.A., Baxter-Jones A.D., Whiting S.J. The effects of dietary protein on bone mineral mass in young adults may be modulated by adolescent calcium intake. J Nutr 2007; 137(12): 2674–9.
17. Lanou J.A., Berkow E.S., Barnard D.N. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. Pediatrics 2005; 115: 736–43.
18. Heaney P.R. Calcium, dairy products and osteoporosis. J Am College Nutr. 2000; 19(2): 83–99.
19. Weinsier L.R., Krumdieck L.C. Dairy foods and bone health: examination of the evidence. Am J Clin Nutr 2000; 72: 681–9.
20. Fehily A.M., Coles R.J., Evans W.D., Elwood P.C. Factors affecting bone density in young adults. Am J Clin Nutr. 1992; 56(3): 579–86.
21. Matkovic V., Fontana D., Tominac C., et al. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. Am J Clin Nutr 1990; 52(5): 878–88.
22. Winzenberg T., Shaw K., Fryer J., Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006; 333(7572): 775.
23. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. Bone 2008; 43(2): 312–21.
24. Rapid responses to: Winzenberg T., et al. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. Доступно на: http://www.bmj.com
25. Chan G.M., Hoffman K., McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. J Pediatr 1995; 126(4): 551–6.
26. Solomons N.W. The effects of dairy products on body composition, bone mineralization, and weight in adolescent girls. Nutr Rev 1996; 54(2): 64–5.
27. Cadogan J., Eastell R., Jones N., Barker M.E. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. BMJ 1997; 315(7118): 1255–60.
28. Renner E., Hermes M., Stracke H. Bone mineral density of adolescents as affected by calcium intake through milk and milk products. Int Dairy J 1998; 8(9): 759–64.
29. Merrilees M.J., Smart E.J., Gilchrist N.L., et al. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. Eur J Nutr 2000; 39(6): 256–62.
30. Du X., Zhu K., Trube A., et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10–12 years in Beijing. Br J Nutr 2004; 92(1): 159–68.
31. Gibbons M.J., Gilchrist N.L., Frampton C., et al. The effects of a high calcium dairy food on bone health in pre-pubertal children in New Zealand. Asia Pac J Clin Nutr 2004; 13(4): 341–7.
32. Lau E.M., Lynn H., Chan Y.H., et al. Benefits of milk powder supplementation on bone accretion in Chinese children. Osteoporos Int 2004; 15(8): 654–8.
33. Courteix D., Jaffré C., Lespessailles E., Benhamou L. Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial. Int J Sports Med 2005; 26(5): 332–8.
34. He M., Yang Y.X., Han H., et al. Effects of yogurt supplementation on the growth of preschool children in Beijing suburbs. Biomed Environ Sci 2005; 18(3): 192–7.
35. Cheng S., Lyytikäinen A., Kröger H., et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10–12-y-old girls: a 2-y randomized trial. Am J Clin Nutr. 2005; 82(5): 1115–26.
36. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington: National Academy Press, 1997.
37. Ma D., Jones G. The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(4): 1486–91.
38. Flynn J., Foley S., Jones G. Can BMD assessed by DXA at age 8 predict fracture risk in boys and girls during puberty?: an eight-year prospective study. J Bone Miner Res 2007; 22(9): 1463–7.
39. Балева Л.С., Гаврикова Д.В., Денисова С.Н. и др. Результаты изучения эффективности использования творога «Растишка» в питании больных детей. Лечащий врач 2003; 1: 58–60.
40. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Дефицит кальция возможности пищевой коррекции у дошкольников. Consilium medicum. Педиатрия 2007; 1: 80–3.
41. Lo E., Coles R., Humbert M.L., et al. Beverage intake improvement by high school students in Saskatchewan, Canada. Nutr Res 2008; 28(3): 144–50.
42. Albala C., Ebbeling C.B., Cifuentes M., et al. Effects of replacing the habitual consumption of sugar-sweetened beverages with milk in Chilean children. Am J Clin Nutr 2008; 88(3): 605–11.

ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

В настоящее время используется несколько тактик антикоагулянтной терапии для лечения беременных женщин с механическим протезом клапана сердца: назначение непрямых антикоагулянтов на протяжении всей беременности с контролем МНО в пределах 2–3; непрямые антикоагулянты отменяются в срок с 6 по 12 неделю беременности с заменой их на гепарин в/в в дозе 35 000–40 000 ЕД в сутки с контролем АЧТВ (увеличение его в 2,0–2,5 раза); гепарин 12 500 ЕД 2 раза в сутки подкожно на протяжении всей беременности или в период с 6 по 12 неделю беременности; низкомолекулярные гепарины в период с 6 по 12 неделю или на весь период беременности возможно в сочетании с аспирином; перевод всех беременных за 2 недели до родов на нефракционированный гепарин. Анализ литературы свидетельствует о том, что риск тератогенности варфарина преувеличен, а перевод на гепарин или низкомолекулярный гепарин ассоциирован с более высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений и повышением материнской смертности в 2–8 раз. Использование низкомолекулярных гепаринов на протяжении всей беременности не достаточно эффективно.

Ключевые слова: беременность, механический протез клапана сердца, варфарин, гепарин.

Thromboembolic prophylaxis in women with mechanical heart valves during pregnancy includes some commonly used approaches: oral anticoagulants (OA) throughout pregnancy with IHR control within the range 2–3; replacing OA with heparin 35,000–40,000 U intravenously in the first trimester (from 6–12 weeks' gestation) with APTT control (increase 2.0 – 2.5 times higher); heparin use in dose 12,500 U two times daily subcutaneously throughout pregnancy or during 6–12 weeks of pregnancy; low molecular weight heparin during 6–12 weeks of pregnancy or throughout pregnancy, possibly combined with aspirin; and shift of anticoagulant treatment to low molecular weight heparin in all pregnant women two weeks prior to the delivery. The review of literature show that the risk of warfarin teratogenicity is exaggerated, and changing it to heparin or low molecular weight heparin is associated with higher risk of thromboembolic complications and increase of maternal mortality 2–8 times higher. The use of low molecular weight heparin throughout pregnancy is definitely inadequate.

Key words: pregnancy, mechanical valve prosthesis, warfarin, heparin.

Е.Я.Парнес[1], Л.Н.Павлова[2], Е.В.Соколова[2], И.Ю.Зеликович[2]

[1] Московский государственный медико-стоматологический университет;
[2] Городская клиническая больница № 67, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Парнес Евгений Яковлевич, *доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета МГМСУ*

Адрес: *123423 Москва, ул. Саляма Адиля, 2.*

В рекомендациях Европейского кардиологического общества указано, что механические протезы клапанов сердца не являются противопоказанием для беременности [1]. Однако представления врачей о ведении беременных женщин с механическими протезами сердца существенно отличаются, главным образом, в способах антикоагулянтной терапии.

В отделении сердечно-сосудистой патологии беременных ГКБ № 67 ежегодно наблюдается несколько беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца. За прошедший 20-летний период на фоне выработанной тактики ведения беременных женщин оральными непрямыми антикоагулянтами с достижением значения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2–3, проблем, связанных с тромбозом механических протезов клапанов сердца, никогда не возникало.

Поэтому, когда в 2007–2008 гг. мы столкнулись с несколькими случаями тромбоза механических клапанов сердца у беременных женщин, то сочли необходимым провести анализ этих клинических случаев и понять, какие тенденции существуют в современной мировой врачебной практике по ведению беременных женщин с механическими протезами сердца.

Все случаи тромбоза протеза клапана в нашей клинике были связаны с отменой непрямого антикоагулянта (у двух женщин – варфарина, одной – синкумара, одной – фенилина) или неадекватно низкой дозой препарата у одной больной.

Больная К., 33 года, с механическим протезом аортального клапана (МЕДИНЖ № 21), имплантированного в 2000 г., поступила в отделение 20 августа 2007 г. со сроком беременности 7 недель для обследования и решения вопроса возможности продолжения беременности. Больная предъявляла жалобы на сердцебиение, ноющие боли за грудиной. Выяснилось, что больной при сроке беременности 6 недель врачом женской консультации отменен постоянно принимае-

мый ею варфарин и назначен фраксипарин в дозе 0,3 мл п/к 1 раз в сутки. При ЭхоКГ диагностирован тромбоз аортального клапана. Пиковый градиент давления на аортальном клапане составил 88 мм рт. ст., средний – 60 мм рт. ст. Больная переведена в Институт сердечно-сосудистой хирургии, однако в первый же день нахождения в институте скончалась от сердечно-сосудистой недостаточности. Следует отметить, что доза фраксипарина была в 4 раза меньше адекватной.

Больная С., 30 лет, с механическим протезом аортального клапана (Карбоникс-1 АДМ-24ВД), имплантированного в 1996 г., поступила в отделение 2 октября 2008 г. для обследования при сроке беременности 20 недель с жалобами на слабость. Больная постоянно принимала варфарин в дозе 5–6,25 мг, поддерживая МНО на уровне 2–3. У больной на фоне приема варфарина дважды произошел спонтанный аборт при сроках 7 недель беременности. Учитывая рекомендации хирурга, что во время беременности варфарин принимать не следует из-за его эмбриотоксического действия, и связывая выкидыши с приемом варфарина, больная самостоятельно с 3 недели беременности прекратила прием варфарина без замены его на другой препарат, влияющий на свертываемость крови. При обследовании в проекции аортального клапана выслушивается грубый систолический шум. При ЭхоКГ выявлены нити фибрина в проекции механического протеза аортального клапана. Градиент давления на аортальном клапане пиковый – 47,5 мм рт. ст., средний – 23,7 мм рт. ст.

Больная К., 22 года, поступила для обследования в отделение при сроке беременности 22 недели. Жалоб не предъявляла. В 1999 г. имплантирован механический протез аортального клапана (МЕДИНЖ № 21). После операции получала фенилин с контролем МНО на уровне 2–3. При сроке беременности 6 недель фенилин отменен, назначен фраксипарин в дозе 0,9 мл сутки. При ЭхоКГ обнаружены нити фибрина в проекции протеза аортального клапана, пиковый градиент давления на аортальном клапане – 42 мм рт. ст. При сроке беременности 22 недели больная переведена на фенилин с достижением МНО = 23. Градиент давления снизился. В дальнейшем течение беременности без особенностей.

Больная К., 23 года, поступила в августе 2008 г. с маточным кровотечением при сроке беременности 12 недель. Больной в 2003 г. имплантирован механический протез аортального клапана. Получала синкумар, так как на других непрямых антикоагулянтах не могла поддерживать МНО на необходимом уровне. На фоне приема синкумара МНО – 2–3. При сроке беременности 6 недель синкумар заменен на фраксипарин 0,6 мл × 2 раза в сутки и аспирин 100 мг в сутки. На фоне этого лечения появилось маточное кровотечение. В отделении гинекологии ГКБ № 67 проводилась терапия по сохранению беременности. Угроза аборта ликвидирована. Но у больной появилась слабость, одышка при незначительной физической нагрузке. При ЭхоКГ диагностированы нити фибрина в проекции механического протеза аортального клапана, пиковый градиент давления на аортальном клапане – 67 мм рт. ст. Больной было предложено перейти на синкумар, но так как при консультации в Институте им. А.Н.Бакулева было рекомендовано продолжить лечение фраксипарином 0,6 мл × 2 раза в сутки (несмотря на срок беременности 14 недель), больная категорически отказалась от перехода на синкумар. Дальнейшая судьба неизвестна, больная выписалась из стационара.

Больная В., 23 года. Поступила в отделение 5 ноября 2008 г. со сроком беременности 7 недель для обследования и решения вопроса возможности продолжения беременности. Больной в связи с врожденным пороком сердца в 2006 г. имплантирован механический протез аортального клапана St. Jude Medical. Получала варфарин в дозе 5 мг в сутки. МНО при поступлении 1,16. При ЭхоКГ фракция выброса составила 65%, пиковый градиент давления – 60 мм рт. ст., средний – 36 мм рт. ст. Учитывая низкое МНО и высокий градиент давления на аортальном клапане был заподозрен частичный тромбоз протеза клапана. Больной добавлен фрагмин 500 тыс. × 2 раза в сутки, увеличена доза варфарина до 7,5 мг. При достижении МНО = 2 фрагмин отменен. При повторных УЗИ плода обращено внимание на отсутствие его развития (на уровне 6 недель). Выполнено прерывание беременности. При стабилизации состояния через 3 недели после усиления антикоагулянтной терапии пиковый градиент давления составил 38 мм рт. ст., средний – 19 мм рт. ст.

Итак, явная клиника тромбоза протеза механического клапана сердца наблюдалась у четырех из пяти беременных. Признаками тромбоза клапана служили появление сердцебиения, одышки, повышение градиента на клапане, появление нитей фибрина или тромботических масс в проекции механического протеза. Нормы градиента давления на механических протезах клапанов [2–4] представлены в *таблице*.

Причинами тромбоэмболических осложнений мы считаем отмену непрямых антикоагулянтов, а также назначение неадекватно низких доз низкомолекулярных гепаринов.

Лечение беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца остается серьезной проблемой, так как до сих пор не проведено большого контролируемого исследования, которое определило бы оптимальный вариант антикоагулянтной терапии у этой категории больных [5, 6]. Использующиеся в настоящее время рекомендации в основном опираются на мнения экспертов, которые учитывают небольшие по количеству набранных беременных женщин исследования [1].

Основные проблемы женщин с механическими протезами клапана сердца во время беременности связаны с повышенным риском тромбоза механического клапана и развития тромбоэмболических осложнений в результате повышения коагулянтных свойств крови, с повышенным риском спонтанных абортов и эмбриопатии на фоне приема непрямых антикоагулянтов и осложнений антикоагулянтной терапии в виде больших кровотечений.

В настоящее время в литературе можно встретить несколько тактик антикоагулянтной терапии у беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца:

1) непрямые антикоагулянты на протяжении всей беременности с контролем МНО 2–3;

2) непрямые антикоагулянты отменяются в срок с 6 по 12 неделю с заменой их на гепарин в/в в дозе 35 000–40 000 ЕД в сутки с контролем АЧТВ (увеличение его в 2,0–2,5 раза);

3) гепарин 12 500 ЕД 2 раза в сутки подкожно на протяжении всей беременности или в период с 6 по 12 неделю беременности;

4) низкомолекулярные гепарины в период с 6 по 12 неделю или на весь период беременности возможно в сочетании с аспирином;

5) отказ от антикоагулянтов, только аспирин или дипиридамол.

Как правило, всех беременных за две недели до родов переводят на нефракционированный гепарин.

Мы провели анализ работ, цитированных в электронной базе данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov). Используя ключевые слова «pregnancy» и «mechanical valve prostheses», было выбрано 169 сообщений, из них – 45 обзоров. Среди оригинальных работ отбирали результаты исследований, в которых проводилось сравнение различных тактик ведения беременных женщин с механическими протезами клапанов. В анализ также включены два систематических обзора. В связи с тем, что перевод с непрямых антикоагулянтов у анализируемых нами больных осуществлялся только на низкомолекулярные гепарины, в анализ вошли все имеющиеся работы с 2000 г. по использованию низкомолекулярных гепаринов у беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца.

В большинстве работ, в которых анализировались исходы беременности при использовании гепарина подкожно, отмечают неэффективность тактики замены непрямого антикоагулянта на нефракционированный гепарин с подкожным введением [7].

В Аргентине проведено исследование исходов 92 беременностей у 59 женщин с механическим протезом клапана сердца с 1986 по 1997 г. В 31 случае использовался гепарин подкожно в дозе 12 500 ЕД каждые 12 часов с целью повышения АЧТВ в 2 раза по сравнению с нормой во время I триместра, затем больных возвращали на непрямые антикоагулянты, а за 15 дней до родов обратно переводили на подкожный гепарин. При ведении 61 беременности использовались только непрямые антикоагулянты на протяжении всей беременности с заменой на гепарин в последние 15 дней. Количество абортов было сопоставимо в исследуемых группах (6/31; 19% и 13/61; 25%, $p = 0,6$). Эпизоды тромбоэмболии при режиме гепарина в I триместре наблюдались у 4,92% при приеме только непрямых антикоагулянтов – 0,33%. Случаев тромбоза клапана или смерти беременной женщины от тромбоза не наблюдалось [8].

Многие авторы указывают на преувеличенный риск развития эмбриопатий на фоне непрямых антикоагулянтов. Ретроспективный анализ 63 беременностей у 21 женщины с механическим протезом клапана сердца в Омане показал, что среди 42 женщин, получавших только варфарин, не было случаев тромботических осложнений, у детей, рожденных женщинами в этой группе, не было эмбриопатий. Тромбоз протеза клапана наблюдался у 2 женщин из 21, которые получали в I триместре беременности гепарин подкожно. Авторы делают вывод, что риск эмбриопатии на фоне варфарина завышен, хотя количество случаев спонтанного аборта было больше в группе женщин, получавших только варфарин [9].

Исследование, проведенное в Индии в 2005 г., показало, что у новорожденных от 150 женщин, получавших непрямые антикоагулянты, эмбриопатия не отме-

Таблица

Градиенты давления на протезах аортальных клапанов сердца МЕДИНЖ (МИ), Carbomedics (CM) и протезе митрального клапана St. Jude Medical [2–4]

Характеристика	A17 МИ-Su	A1 МИ-Su	A21 МИ-Su	A21 МИ-In	A2 CM	A23 МИ	A2 CM	A25 МИ	A25 CM	St. Jude митральный клапан
Пиковый градиент давления, мм рт. ст.	30	24,9	23,5	25	25	23	23	20	24	4,5
Средний градиент давления, мм рт. ст.	–	–	–	17	16,5	14,4	14,2	12,1	9,5	–

чалась. В связи с этим авторы считают, что риск эмбриопатии при использовании беременными женщинами варфарина преувеличен. Это же исследование показало, что использование подкожно вводимого гепарина в I триместре привело к тромбозу протеза клапана и смерти в 1%. При использовании варфарина тромбозов не было [10].

Ретроспективный анализ исходов беременностей у женщин с механическими протезами в Иране показал, что спонтанные аборты при использовании варфарина были чаще, чем при использовании гепарина подкожно (46,5 против 14,8%). Однако при дозе варфарина меньше 5 мг в сутки спонтанные аборты имели место крайне редко. Осложнения беременности возникли у одной из 129 женщин, получавшей варфарин, и у 44 из 54 женщин, принимавших гепарин, в связи с этим делается вывод о неэффективности использования подкожно вводимого гепарина [11].

В исследовании, проведенном в Пакистане, анализируются 53 беременности у 33 женщин с механическими протезами клапанов сердца, причем у пяти из них было две беременности, у троих – три и еще у троих – четыре беременности. У 43 женщин использовался только варфарин, у 10 пациенток в I триместре назначался гепарин. Тромбоз протеза возник в 20% при использовании гепарина, при использовании варфарина – 2%. В 70% беременность закончилась рождением здорового ребенка. Авторы отмечают значительно большее количество спонтанных абортов при использовании гепарина (60 против 19% в группе женщин, получавших варфарин). Авторы считают, что использование варфарина предпочтительнее [12].

Учитывая высокий риск тромбоза механического протеза клапана при лечении подкожным введением гепарина, появились попытки решить проблему временной антикоагулянтной терапии с помощью низкомолекулярных гепаринов.

В Корее использование надропарина 7 500 ЕД дважды в сутки у 25 женщин в период между 6 и 12 неделями беременности при лечении варфарином вместе с аспирином в другие сроки беременности показало, что тромбоз протеза клапана наблюдался, так же как и при использовании только варфарина (восемь женщин) – 8,7% против 12,5%. Однако число здоровых детей было значительно выше в группе надропарина (91,4% против 25%) [13].

Исследование в Новозеландии по использованию эноксапарина в дозе 1 мг/кг дважды в сутки в сочетании с аспирином 100–150 мг в сутки у 11 беременных с механическим протезом клапана сердца на протяжении всей беременности (всего 14 беременностей) показало, что в девяти случаях родились живые дети, были три спонтанных аборта (25%) и два мертворожденных ребенка. Тромбоз клапана наблюдался у одной больной (7,1%) [14].

В Испании было проведено исследование, посвященное использованию эноксапарина в дозе 1 мг/кг дважды в сутки у 84 беременных женщин с протезом клапана сердца в случаях, когда необходимо было отказаться от непрямого антикоагулянта (в 74 – оперативное вмешательство, в 8 – кровотечение). Средняя продолжительность лечения эноксапарином составила 11,2 дня (от 3 до 40 дней). За время лечения эноксапарином и в среднем через 2,8 месяца (от 1,5 до 3,5 месяца) после его использования тромбоэмболические осложнения не наблюдались. Большое кровотечение отмечалось у одной больной и у восьми – незначительные кровотечения [15].

Несмотря на то, что авторы делают вывод о возможности использования надропарина и эноксапарина в профилактике тромботических осложнений у беременных с механическим протезом клапана сердца, количество женщин, включенных в исследования, было незначительным. Частота тромбоза клапана была существенно выше – соответственно 8,7 и 7,1% – чем при использовании варфарина в других исследованиях – 3,9% [15].

В обзоре B.Oran и соавт. (2005), включающем анализ 81 беременности у 75 женщин, получавших низкомолекулярный гепарин, показано, что тромбоз протеза клапана сердца развился в 7 (8,6%) случаях, тромбоэмболические осложнения – в 10 (12,4%) случаях. Авторы считают, что подбор дозы низкомолекулярного гепарина при строгом мониторировании уровня Ха фактора через 4–6 часов после инъекции гепарина позволяет уменьшить риск тромбоза клапана и тромбоэмболических осложнений. Так, тромбоэмболическое осложнение наблюдалось только в одном (2%) случае из 51 беременности, где этот контроль лечения проводился [16].

A.H.James и соавт. (2006) включили в обзор 76 случаев беременности у женщин с механическими протезами клапана сердца, которым вместо оральных антикоагулянтов назначали низкомолекулярные гепарины [17]. Тромботические осложнения наблюдались в 17 случаев (22%), из них в 13 случаях – тромбоз клапана, в 2 – инсульт, в 2 – инфаркт миокарда. В трех случаях тромботические осложнения закончились смертельным исходом.

Систематический анализ Wee Shian Chan и соавт. (2000), включавший результаты 6 когортных исследований и 22 сравнительных исследований, провел сопоставление исходов 1 234 беременности у 976 женщин [18]. Большинство из них принимали непрямые антикоагулянты (в основном варфарин): режим 1 – 792 беременности, непрямой гепарин в I триместр беременности; режим 2 – 230 беременностей, только гепарин на протяжении всей беременности; режим 3 – 21 беременность, без антикоагулянтов; режим 4 – 107 беременностей. Независимо от вида антикоагулянтной терапии спонтанные аборты наблюдались в 25% случаев.

Врожденные аномалии развития при режиме 1 наблюдались у 6,4%, при режиме 2 – у 3,4% живых новорожденных (если гепарин назначался до 6 недель беременности, то эмбриопатии не обнаруживались, а если после 6 недель, то были установлены у 11,1% новорожденных). При режиме 3 эмбриопатий не было. Среди эмбриопатий чаще всего наблюдалась гипоплазия носа и хондродисплазия.

Тромбоэмболические осложнения у беременной женщины наблюдались в 3,9% при режиме 1, при режиме 2 – в 9,2%, при режиме 3 – в 33,3%, если антикоагулянты не применялись, тромбоэмболические осложнения наступали в 24% случаев. Важно отметить, что тромбоэмболии при режимах 1 и 2 происходили в тех случаях, когда женщину переводили на гепарин. Материнская смертность при режиме 1 составила 0,5%, при 2 режиме – 4,0, при 3 режиме – 15%. Тяжелые кровотечения возникли у 2,5% женщин, все на фоне приема гепарина.

На основании обобщенных данных авторы делают следующие выводы:

1. Использовать подкожно вводимый гепарин женщинам с механическим протезом клапана сердца нельзя во время беременности из-за существенно более высокого риска тромбоза клапана и материнской смертности.

2. Наиболее безопасной тактикой является непрерывное использование варфарина, хотя это и сопровождается повышением эмбриотоксичности.

3. Эмбриотоксичность можно уменьшить, назначив с 6 по 12 неделю гепарин внутривенно в полной дозе, но это сопровождается значимым повышением риска тромбоза клапана и смерти матери.

4. Только антиагрегантная терапия у беременных с механическим протезом клапана не показана из-за высокого риска тромботических осложнений.

5. Незначительное количество исследований, включающее малое число беременных с механическими протезами клапана сердца, получавших в качестве антикоагулянтной терапии низкомолекулярные гепарины, не позволяет в настоящее время рекомендовать их для профилактики тромботических осложнений [18].

Итак, наблюдаемое нами резкое увеличение частоты тромбоза механического протеза клапана сердца в первую очередь обусловлено отказом от непрямых антикоагулянтов во время беременности. Это связано с тем, что в настоящее время, с одной стороны, развернута кампания под флагом «Вы хотите, чтобы у вас на фоне варфарина родился урод», с другой стороны, осуществляется перевод на неадекватно низкие дозы прямых антикоагулянтов, без контроля уровня Ха фактора, продолжается лечение ими после окончания сроков возможного тератогенного действия непрямых антикоагулянтов.

Мы считаем, что основной стратегией ведения беременных с механическими протезами является непрерывный прием непрямых антикоагулянтов (варфарина с поддержанием МНО в пределах 2–3). Это соответствует последним Европейским рекомендациям по лечению беременных с механическими протезами клапана сердца (2008) [1], хотя и входит в противоречие с аннотацией к препарату, где написано, что варфарин противопоказан во время беременности из-за тератогенного действия.

В Европейских рекомендациях по оказанию помощи больным с пороками сердца указано, что антикоагулянты непрямого действия являются предпочтительными во II и III триместрах беременности до 36 недели (класс I, уровень доказательности C). В первом триместре беременности лучше назначать варфарин в дозе до 5 мг в сутки при информировании пациентки о возможных осложнениях (класс IIa, уровень доказательности C) [19].

В рекомендациях по ведению больных с пороками сердца Американской коллегии кардиологов не указано, какому способу антикоагулянтной терапии следует отдавать предпочтение. Однако написано, что все беременные женщины с механическим протезом клапана сердца должны получать терапию антикоагулянтами на протяжении всей беременности с частым контролем адекватности получаемой дозы препарата (класс I, уровень доказательства B). Пациентки с механическим протезом клапана сердца, находящиеся на длительном лечении варфарином и планирующие беременность, должны проводить тесты на беременность с обсуждением необходимости продолжения антикоагулянтной терапии в случае ее наступления (класс I, уровень доказательства C). Если беременная женщина решила прервать прием варфарина между 6 и 12 неделями беременности, она должна получать внутривенно гепарин или адекватные дозы низкомолекулярного гепарина подкожно (класс I, уровень доказательства C). Если беременные женщины с механическим протезом получают низкомолекулярный гепарин, то он должен назначаться два раза в сутки под контролем уровня анти-Ха фактора, который необходимо поддерживать между 0,7–1,2 ЕД в мл в крови, взятой через 4 часа после введения препарата (класс I, уровень доказательства C). Необходимо, чтобы беременные женщины с механическим протезом клапана сердца, получающие варфарин, поддерживали МНО в диапазоне от 2,5 до 3,5 (класс I, уровень доказательства C). Варфарин должен быть отменен, и назначен внутривенно простой гепарин за 2–3 недели до родов (класс I, уровень доказательства C). Беременным женщинам с механическим протезом клапана сердца целесообразно избегать приема варфарина между 6 и 12 неделями беременности из-за высокого риска дефектов плода (класс IIa, уровень доказательства C). Низкомолекулярные гепарины не должны назначаться беременным женщинам с механическим протезом клапана сердца, если нет возможности измерять анти-Ха фактор через 4–6 часов

после его введения (класс III, уровень доказательства C). Дипиридамол нельзя назначать вместо аспирина беременным женщинам с механическим протезом клапана сердца, так как он оказывает неблагоприятные эффекты на плод (класс III, уровень доказательства B) [20].

Таким образом, несмотря на некоторые различия в европейских и американских рекомендациях по антикоагулянтной терапии, у беременных женщин с механическим протезом клапана сердца при планировании беременности следует объяснять, что при дозе варфарина менее 5 мг в сутки риск эмбриотоксичности почти соответствует популяционному уровню. Если же беременная женщина настаивает на отмене непрямого антикоагулянта, то это может иметь смысл только в период с 6 по 12 неделю беременности, и при этом антикоагулянтная терапия должна быть адекватной: гепарин в/в в дозе, позволяющей удерживать АЧТВ 1,5–2 от исходного (средняя доза гепарина 35 000–40 000 ЕД в сутки) или назначение эноксапарина в дозе 1 мг/кг × 2 раза в сутки с целью достижения анти-Ха фактора на уровне 0,7–1,2 ЕД в мл через 4–6 часов после инъекции. Однако женщину следует предупредить, что замена непрямого антикоагулянта гепарином или непрямыми гепаринами может приводить к 3–10-кратному повышению риска тромбоза механического протеза клапана и повышению материнской летальности в 2–8 раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular disease during pregnancy. ESC Guidelines Desk Reference: Compendium of ESC Guidelines 2008. Lippincott Williams &Wilkins; 171, 189–90.
2. Aagaard J. The Carbomedics aortic heart valve prosthesis: a review. J Cardiovasc Surg (Torino) 2004; 45(6): 531–4.
3. История клапана «МЕДИНЖ-2». Доступно на: http://www.medeng.ru/iks.html
4. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е изд. М., Медицина, 1999: 496.
5. Шихвердеев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П. Диагностика и лечение осложнений у больных с искусственными клапанами сердца. СПб., 2005: 232.
6. Дземешкевич С.Л, Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца. Российский медицинский журнал. 2001; 9(10): 427–30.
7. Kawamata K., Neki R., Yamanaka K., et al. Risks and pregnancy outcome in women with prosthetic mechanical heart valve replacement. Circ J 2007; 71(2): 211–3.
8. Meschengieser S.S., Fondevila C.G., Santarelli M.T., Lazzari M.A. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. Heart 1999; 82(1): 23–6.
9. Al-Lawati A.A., Venkitraman M., Al-Delaime T., Valliathu J. Pregnancy and mechanical heart valves replacement; dilemma of anticoagulation. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 22(2): 223–7.
10. Geelani M.A., Singh S., Verma A., et al. Anticoagulation in patients with mechanical valves during pregnancy. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2005; 13(1): 30–3.
11. Khamooshi A.J., Kashfi F., Hoseini S., et al. Anticoagulation for prosthetic heart valves in pregnancy. Is there an answer? Asian Cardiovasc Thorac Ann 2007; 15(6): 493–6.
12. Akhtar R.P., Abid A.R., Zafar H., et al. Anticoagulation in pregnancy with mechanical heart valves: 10-year experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2007; 15(6): 497–501.
13. Lee J.H., Park N.H., Keum D.Y., et al. Low molecular weight heparin treatment in pregnant women with a mechanical heart valve prosthesis. J Korean Med Sci 2007; 22(2): 258–61.
14. Rowan J.A., McCowan L.M., Raudkivi P.J., North R.A. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001; 185(3): 633–7.
15. Ferreira I., Dos L., Tornos P., et al. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. Heart 2003; 89(5): 527–30.
16. Oran B., Lee-Parritz A., Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. Thromb Haemost 2004; 92(4): 747–51.
17. James A.H., Brancazio L.R., Gehrig T.R., et al. Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical heart valves. J Matern Fetal Neonatal Med 2006; 19(9): 543–9.
18. Chan W.S., Anand., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical hart valves: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000; 160(2): 191–6.
19. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28(2): 230–68.
20. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., et al. Practice Guideline 2008. Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation 2008; 118(15): 523–661.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II: ОТ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ К ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В обзоре анализируются современные представления о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертонии, гипертрофии миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий), патологии почек и метаболических нарушений (сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома). Показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) позволяют нивелировать неблагоприятные эффекты избыточной активации РААС, способствуя, таким образом, лучшему контролю артериального давления, уменьшая повреждение органов-мишеней, предотвращая наступление сердечно-сосудистых событий. Новые аспекты механизмов действия БРА ложатся в основу новых терапевтических и профилактических стратегий лечения артериальной гипертонии, ее осложнений и ассоциированных клинических состояний.

Ключевые слова: артериальная гипертония, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

The review analyzes modern data on the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in development of cardiovascular diseases (arterial hypertension, myocardial hypertrophy, stroke, atrial fibrillation), kidney pathology, and metabolic disorders (diabetes type II and metabolic syndrome). It was shown that angiotensin II receptor blockers (ARB) allow grading unfavorable effects of excess activity of RAAS, making for better control of blood pressure, reducing target organ injury, and preventing cardiovascular events. New aspects of ARB action mechanisms underlie new therapeutic and prophylactic strategies in treatment of arterial hypertension, its complications and associated clinical states.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptors blockers.

Т.Н.Новикова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования; Городской антиаритмический центр, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Новикова Татьяна Николаевна, *кандидат медицинских наук, заведующая Городским антиаритмическим центром при СПб ГУЗ «Городская Покровская больница»*

Адрес: *199106 Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 85.*

Современный взгляд на ренин-ангиотензиновую систему

Роль ренина в патогенезе артериальной гипертензии была описана более 100 лет тому назад R.Tigerstedt и P.G.Bergman [1]. С тех пор представления о ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) существенно расширились, но, тем не менее, наши знания по-прежнему остаются неполными – в процессе исследований раскрываются все новые и новые грани функционирования этой ключевой регуляторной системы. Первоначально полагали, что патогенетическая цепь РААС начинается синтезом в печени ангиотензиногена, превращением его под воздействием ренина в ангиотензин I (АТ I) и заканчивается превращением АТ I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в ангиотензин II (АТ II). H.Urata и соавт. в 1990 г. описали химазный, или тканевой, путь превращения АТ I в АТ II [2]. В норме этот путь не является ведущим, но при патологических состояниях или повреждении сосудистой ткани роль химазного пути в синтезе АТ II существенно возрастает [3]. В частности, уровень энзима значительно увеличивается в тканях коронарных артерий и почек у больных сахарным диабетом [4]. В 2000 г. был идентифицирован АПФ 2, который не участвует в образовании АТ II, но преобразует АТ I в ангиотензин 1–7. Не исключено, что АПФ 2 превращает не только АТ I, но АТ II в ангиотензин 1–7, эффекты которого противоположны эффектам воздействия АТ II на рецепторы 1-го типа, в частности, ангиотензин 1–7 вызывает вазодилатацию и понижение артериального давления (АД). Кроме того, ангиотензин 1–7 имеет и другие функции, значение которых сегодня еще до конца не раскрыто. В свою очередь, АТ II не только взаимодействует с рецепторами 1-го типа, но и претерпевает дальнейшее превращение под воздействием аминопептидазы А в ангиотензин III (ангиотензин 2–8) и ангиотензин IV (ангиотензин 3–8) [6]. Эффекты ангиотензина III близки к эффектам АТ II (вазоконстрикция, стиму-

ляция выработки альдостерона, активация симпатической нервной системы, клеточный рост, воспаление и др.). Функции ангиотензина IV во многом противоположны функциям АТ II, это, прежде всего, вазодилатация. Эффекты всех ангиотензиновых пептидов осуществляются через специфические рецепторы. Активация рецепторов к АТ II 1-го типа приводит к ряду негативных воздействий: вазоконстрикции, развитию внутриклубочковой гипертензии, повышению реабсорбции натрия и воды, стимуляции выработки альдостерона, кортизола, вазопрессина, норадреналина, эндотелина-1, гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации эндотелия, гладкомышечных клеток, фибробластов и др. Напротив, стимуляция рецепторов к АТ II 2-го типа ассоциируется с вазодилатацией и протективными эффектами, в частности, с эффектом защиты мозга от ишемии [7]. Стимуляция рецепторов к ангиотензину IV также приводит к вазодилатации и уменьшению клубочковой реабсорбции натрия. Таким образом, функции РААС сложны и многогранны. Очевидно, что позитивные эффекты блокады этой системы не ограничиваются уменьшением синтеза АТ II (ингибиторы АПФ, прямые ингибиторы ренина) или блокадой рецепторов к АТ II 1-го типа (блокаторы рецепторов к ангиотензину II – БРА). Так, ингибиторы АПФ, блокируя превращение АТ I в АТ II, способствуют увеличению синтеза ангиотензина 1–7. БРА, блокируя рецепторы 1-го типа, автоматически способствуют активации рецепторов 2-го типа и инициируют синтез ангиотензина IV. Естественно, при этом увеличивается и синтез ангиотензина III, но полагают, что его действие осуществляется через рецепторы к АТ II 1-го типа, которые в этой ситуации заблокированы БРА. Более широкий взгляд на РААС позволяет предположить, что БРА имеют определенные преимущества перед ингибиторами АПФ, поскольку их позитивные эффекты осуществляются как минимум по трем направлениям: блокада рецепторов 1-го типа, активация рецепторов 2-го типа и, возможно, усиление продукции ангиотензина IV и 1–7.

БРА и артериальная гипертензия. Контроль артериального давления

Роль РААС в патогенезе артериальной гипертензии неоспорима, как и целесообразность назначения при артериальной гипертензии ингибиторов АПФ и БРА, поскольку эти препараты позволяют достичь основной цели лечения артериальной гипертензии – снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Сегодня БРА наряду с ингибиторами АПФ, блокаторами медленных кальциевых каналов, диуретиками и β-адреноблокаторами являются препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии, не уступая по силе гипотензивного эффекта другим гипотензивным препаратам [8]. Чтобы убедиться в этом, обратимся к результатам исследования MAPAVEL, в котором проводилось прямое сравнение гипотензивной эффективности одного из наиболее изученных и широко используемых ингибиторов АПФ – эналаприла в дозе 10–20 мг и БРА ирбесартана в дозе 150–300 мг [9]. Исследование показало, что гипотензивные эффекты обоих препаратов были сопоставимыми: через 12 недель лечения среднее значение АД по результату его 24-часового амбулаторного мониторирования в группе ирбесартана составило 129/80 мм рт. ст., в группе эналаприла – 127/81 мм рт. ст. В то же время была отмечена лучшая переносимость ирбесартана, так как побочные эффекты, предположительно связанные с приемом препарата, регистрировались лишь у 9,2% больных, получавших ирбесартан, в то время как в группе эналаприла побочные эффекты наблюдались у 24,6 % больных (p = 0,026) [9]. Общепризнанно, что БРА (при равных гипотензивных эффектах) выгодно отличаются от других гипотензивных препаратов прекрасной переносимостью.

Гипертрофия левого желудочка

Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в пять раз [10]. В появлении гипертрофии у больных артериальной гипертензией виновно не только увеличение постнагрузки [11]. Одну из ключевых ролей в данном сценарии играет повышение активности РААС, прежде всего, повышение концентрации АТ II и стимуляция рецепторов к АТ II 1-го типа, приводящая к пролиферации и гипертрофии [12]. Что касается эффектов стимуляции рецепторов 2-го типа, то сведения в литературе по этому вопросу весьма противоречивы, имеются диаметрально противоположные публикации, указывающие, что стимуляция рецепторов 2-го типа может приводить как к ингибированию факторов роста и пролиферации, так и к их стимуляции. Ответ рецепторов АТ II 2-го типа на стимуляцию зависит от генетически детерминированного варианта рецепторов, определяющего степень влияния рецепторов на гипертрофию [13, 14]. Не исключено, что генетический вариант рецепторов может влиять и на степень эффективности БРА. Современные гипотензивные препараты должны не только

контролировать АД, но и уменьшать выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка или, по крайней мере, предотвращать ее развитие. Мета-анализ влияния пяти гипотензивных препаратов первой линии (ингибиторы АПФ, БРА, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики, β-адреноблокаторы) на динамику массы миокарда обнаружил, что лидерами среди гипотензивных препаратов в плане регресса гипертрофии являются БРА, вероятно, в силу их многогранного влияния на конечные звенья ренин-ангиотензинового каскада [15]. Имеются сведения, что способность БРА уменьшать степень гипертрофии миокарда не зависит от уровня снижения АД. Так, в шведском сравнительном исследовании SILVHIA по изучению влияния ирбесартана и атенолола на гипертрофию миокарда левого желудочка было показало, что при одинаковом уровне снижения АД степень регресса гипертрофии миокарда к 24 неделе лечения препаратами в группе ирбесартана была достоверно выше (16%), чем в группе атенолола (9%) ($p = 0,024$) [16]. В исследовании C.Gaudio и соавт. (2003) регресс гипертрофии миокарда левого желудочка после шести месяцев лечения был выражен в большей степени на фоне терапии ирбесартаном в дозе 300 мг по сравнению с амлодипином в дозе 10 мг при практически равном снижении АД ($p < 0,0001$) [17].

Инсульты

Известно, что частота инсультов нарастает пропорционально возрасту и уровню АД [18]. Мощным фактором профилактики инсультов является адекватный контроль АД [19]. Мета-анализ F.Turnbull и соавт. (2003) показал, что БРА превосходят ингибиторы АПФ не только по способности уменьшать степень гипертрофии миокарда, но и по способности предупреждать развитие инсультов, не связанной с контролем уровня АД [19]. Нейропротективные свойства БРА обусловлены их способностью стимулировать рецепторы к АТ II 2-го типа нейронов, вызывая усиление синтеза оксида азота и простациклинов, опосредующих вазодилатацию и защиту мозга от ишемии [7]. Теоретические предпосылки нашли подтверждение в клинических испытаниях. Так, исследование ACCESS было досрочно прервано в связи с очевидным преимуществом кандесартана перед плацебо у больных с тяжелой артериальной гипертензией, перенесших острый ишемический инсульт. На фоне приема кандесартана отмечено уменьшение относительного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 52% ($p = 0,026$) [20].

Атеросклероз

Атеросклероз и артериальная гипертензия неразрывно связаны между собой. Артериальная гипертензия способствует появлению и прогрессированию атеросклероза. Ключевыми звеньями в атеросклеротическом каскаде являются воспаление и дисфункция эндотелия сосудистой стенки. Дисфункция эндотелия и усиление продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли α), играющих большую роль в патогенезе атеросклероза, напрямую связаны с активацией РААС и, прежде всего, рецепторов к АТ II 1-го типа [21, 22]. Высокий уровень провоспалительных факторов, в свою очередь, имеет прямое отношение к нестабильности бляшки и разрыву ее фиброзной капсулы, что влечет за собой острые коронарные события. Логично было предположить, что блокада РААС может оказаться весьма полезной для торможения прогрессирования атеросклероза и предупреждения острых сосудистых событий. Действительно, как показали клинические испытания, ингибиторы АПФ уменьшают количество сердечно-сосудистых событий у больных как высокого (HOPE, препарат рамиприл), так и низкого риска (EUROPA, препарат периндоприл) [23, 24].

Что касается влияния БРА на течение атеросклероза и профилактику связанных с ним сердечно-сосудистых событий, то имеющиеся в литературе сведения достаточно противоречивы. Идет накопление материала. Появились работы, указывающие на то, что БРА эффективнее ингибиторов АПФ подавляют продукцию провоспалительных цитокинов. Так, в исследовании B.Schieffer и соавт. (2004) сравнивалась способность БРА ирбесартана и ингибитора АПФ эналаприла подавлять активность интерлейкина 6, высокочувствительного С-реактивного протеина, а также агрегацию тромбоцитов. Было показано, что ирбесартан по сравнению с эналаприлом достоверно лучше подавляет активность интерлейкина 6 ($p < 0,01$), высокочувствительного С-реактивного протеина ($p < 0,02$), а также агрегацию тромбоцитов ($p < 0,001$) [25]. Исследование дало основание предполагать, что если не весь класс БРА, то, по крайней мере, отдельные его представители могут оказаться высокоэффективными в плане профилактики атеросклероза и его осложнений. В то же время роль и место БРА в профилактике как бессимптомного атеросклероза, так и его осложнений требуют уточнения. Клинические испытания в этом направлении продолжаются.

Сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение

Сахарный диабет и метаболический синдром – два состояния, которые существенно увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. С 2007 г. в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии предлагается учитывать сахарный диабет и метаболический синдром при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [8]. В 2008 г. это положение нашло отражение и в Национальных клинических рекомендациях [26].

Известно, что при сахарном диабете и метаболическом синдроме происходит нарушение механизмов регуляции РААС, активизируется тканевой химазный путь синтеза АТ II. Дисфункция РААС является ключевым элементом реализации генетической предрасположенности к инсулинорезистентности через модуляцию PPARγ рецепторов. PPARγ рецепторы принадлежат к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов, контролирующих экспрессию генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов [27]. Угнетение PPARγ рецепторов, способствующее развитию инсулинорезистентности, – не единственный механизм негативного влияния РААС. Синтезирующийся при сахарном диабете преимущественно химазным путем АТ II оказывает прямое угнетающее воздействии на функцию β-клеток поджелудочной железы через локальную РААС. Кроме того, метаболический синдромом и сахарный диабет ассоциируются с висцеральным типом ожирением, а, как известно, висцеральный жир содержит большое количество различных биологически активных веществ, в том числе адипокинов, цитокинов, компонентов РААС [28].

Сегодня ни у кого не возникают сомнения в том, что блокада РААС благоприятно влияет на углеводный обмен и уменьшает риск сердечно-сосудистых событий при артериальной гипертензии, протекающей на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома. В исследовании ALPINE в группе кандесартана по сравнению с группой гидрохлортиазида выявлен достоверно более низкий уровень инсулина и глюкозы, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,001$) [29]. Количество впервые возникшего сахарного диабета на фоне приема кандесартана также было достоверно ниже ($p = 0,03$). В исследовании CROSS кандесартан достоверно увеличивал чувствительность тканей к инсулину ($p < 0,05$) [30]. Способность увеличивать чувствительность тканей к инсулину присуща также липофильным БРА ирбесартану и телмисартану [31].

Терапия БРА артериальной гипертензии и сердечной недостаточности уменьшает относительный риск развития впервые возникшего сахарного диабета. Так, в исследовании VALUE на фоне терапии валсартаном впервые возникшего сахарного диабета было на 23% меньше ($p < 0,0001$), чем в группе метаболически нейтрального препарата амлодипина. В исследовании LIVE количество впервые возникшего сахарного диабета на фоне приема лозартана было на 25% меньше, чем на фоне терапии атенололом [33]. В исследовании SCOPE в группе кандесартана количество вновь выявленного сахарного диабета было на 20% меньше, чем в группе плацебо ($p < 0,05$) [34]. В исследовании CHARM кандесартан по сравнению с плацебо уменьшал относительный риск развития впервые возникшего сахарного диабета на 22% ($p = 0,02$) [35]. В исследовании ONTARGET не было получено достоверного различия между группой телмисартана и рамиприла по количеству вновь зарегистрированного сахарного диабета [36], но, учитывая активацию химазного пути в синтезе АТ II при сахарном диабете, логично предположить, что БРА могут иметь определенные преимущества перед ингибиторами АПФ. Вопрос требует дальнейшего изучения.

Патология почек

Блокада РААС не только уменьшает инсулинорезистентность и количество вновь выявленного сахарного диабета, но и снижает риск развития осложнений сахарного диабета, прежде всего, диабетической нефропатии. Микроальбуминурия считается ранним признаком диабетической нефропатии и маркером сердечно-сосудистого риска как у больных сахарным диабетом, так и у больных артериальной гипертензий в сочетании с сахарным диабетом или без него. В этой связи снижение уровня альбуминурии является важной целью в лечении артериальной гипертензии, особенно на фоне сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе. Накоплен достаточный опыт, свидетельствующий в пользу того, что БРА способны предупреждать появление микроальбуминурии и уменьшать выраженность уже существующей альбуминурии. Так, результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования IRMA 2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria),

в котором участвовали 590 пациентов с нормальным уровнем креатинина и микроальбуминурией, указывают на то, что ирбесартан обладает дозозависимым нефропротективным эффектом, уменьшает степень микроальбуминурии, замедляет прогрессирование поражения почек ($p < 0,01$ в сравнении с плацебо) [37].

В другом двойном слепом многоцентровом исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) с участием 1 715 пациентов, страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, осложненными диабетической нефропатией, ирбесартан также осуществлял выраженную нефропротекцию, которая не могла быть объяснена только гипотензивным эффектом препарата. В итоге исследования получено 20% снижение относительного риска комбинированной первичной конечной точки (повышение в два раза уровня креатинина в сыворотке крови, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или случаи смерти вследствие любых причин) по отношению к контролю (плацебо в сочетании с разрешенной антигипертензивной терапией; $p = 0,024$) [38]. Примечательно, что уменьшение относительного риска достижения первичной конечной точки на фоне терапии ирбесартаном было получено не только по отношению к плацебо, но и в сравнении с блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином. На фоне приема ирбесартана по сравнению с амлодипином относительный риск достижения первичной конечной точки уменьшился на 23% ($p = 0,0006$). В 2002 г. на основании результатов исследования IDNT ирбесартан был разрешен в Европе и Северной Америке для лечения диабетической нефропатии у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП), осложняющая течение артериальной гипертензии, увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности почти в два раза и является причиной 15% всех инсультов [39]. ФП порождает и поддерживает самою себя, ускоряя апоптоз миокардиальных клеток предсердий в момент нарушения ритма и формируя условия для появления новых участков фиброза и замедления проводимости в миокарде предсердий. Учитывая достаточно низкую эффективность антиаритмических препаратов, а также их потенциальные проаритмогенные свойства и побочные эффекты, правильнее предупредить появление ФП у больного, страдающего артериальной гипертензией, чем пытаться после ее появления восстанавливать и удерживать синусовый ритм. Профилактическое направление получило название «upstream» терапии или терапии «верх по течению». Доказано, что блокада РААС позволяет предотвратить появление ФП. В исследовании LIFE было показано, что терапия лозартаном уменьшала на 21% частоту впервые возникшей ФП у больных артериальной гипертензией, в исследовании VALUE валсартан не имел преимуществ перед амлодипином в плане контроля АД, но превзошел амлодипин по способности предупреждать появление ФП [40, 41]. Что касается ингибиторов АПФ, то данные литературы в отношении их способности уменьшать количество вновь появившейся ФП несколько противоречивы [6]. Как оказалось, БРА способны не только предотвращать появление ФП, но и способны помочь антиаритмическим препаратам восстанавливать и контролировать синусовый ритм при уже появившейся и существующей ФП. В исследовании A.H.Madrid и соавт. (2002) добавление ирбесартана к амиодарону и антикоагулянту за три недели до электрической кардиоверсии и в течение двух месяцев после электрической кардиоверсии больным с персистирующей формой ФП позволило увеличить процент больных, удерживающих синусовый ритм в течение двух месяцев после электрической кардиоверсии до 85% против 63% ($p = 0,008$) в группе плацебо + амиодарон + антикоагулянт [42]. Патогенетические механизмы блокады РААС при ФП представляются гемодинамической разгрузкой и уменьшением дилатации предсердий, уменьшением степени фиброза миокарда предсердий, увеличением концентрации калия, улучшением функционирования предсердных калиевых каналов и проводимости по миокарду предсердий, модификацией тонуса симпатической нервной системы, подавлением воспаления в миокарде предсердий как одной из причин появления ФП и даже прямым антиаритмическим эффектом [6, 42, 43]. Полагают, что БРА могут не только влиять на течение ФП, но и уменьшать количество связанных с ней инсультов [40]. Так, в исследовании N.Dagres и соавт. (2006) ирбесартан предотвращал станнирование миокарда предсердий после электрической кардиоверсии по поводу персистирующей формы ФП [44]. Предполагается, что уменьшение станнирования миокарда предсердий после электрической кардиоверсии может уменьшить число ишемических инсультов, сопряженных с ФП, но

окончательный ответ на этот вопрос будет получен после подведения итогов закончившегося в мае 2009 года исследования ACTIVE I.

Таким образом, класс БРА сегодня является одним из самых перспективных классов гипотензивных препаратов, способных не только контролировать АД, но и уменьшать повреждение органов-мишеней, предотвращать сердечно-сосудистые события и уменьшать их риск. Выявляемые новые аспекты механизмов действия БРА ложатся в основу новых терапевтических и профилактических стратегий лечения артериальной гипертензии, ее осложнений, ассоциированных клинических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tigerstedt R., Bergman P.G. Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol 1898; 8: 233–71.
2. Urata H., Kinoshita A., Misono K.S., et al. Identification of highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. J Biol Chem 1990; 265: 22348–57.
3. Saris J.J., van Dijk M.A., Kroon I., et al. Funktional importance of angiotensin-converting enzyme-dependent in situ angiotensin II generation in the human forearm. Hypertension 2000; 35: 764–68.
4. Koka V., Wang W., Huang X.R., et al. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications. Circulation 2006; 113: 1353–60.
5. Ferrario C.V. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin – (1–7): an evolving story in cardiovascular regulation. Hypertension 2006; 47: 515–21.
6. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M.W. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007; 369: 1208–19.
7. Li J., Culman J, Hortnagl H., et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. Faseb J 2005; 19: 617–9.
8. Национальные клинические рекомендации. М., ВНОК, 2008; 19–56.
9. Coca A., Calvo C., Garcia-Puig J., et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorización Ambulatoria Presión Arterial APROVEL). Clin Ther 2002; 24: 126–38.
10. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al. Prognostic implications of echocardiographically determinned left ventricular mass in the Framingam Heart Study. N Engl J Med 1990; 322: 1561–6.
11. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., et al. Ambulatory blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation 1997; 95: 1464–70.
12. Schmieder R.E. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2610–12.
13. Jones A., Dhamrait S.S., Payne J.R., et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. Hypertension 2003; 42: 500–6.
14. Schmieder R.E., Erdmann J., Delles C., et al. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 175–82.
15. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., et al. A meta-analysis of the effects of left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115: 41–6.
16. Malmqvist K., Kahan T., Edner M., et al. Regression of ventricular hypertrophy in human hypertention with irbesartan. J Hypertens 2001; 19: 1167–76.
17. Gaudio C., Ferri F.M., Giovannini M., et al. Comparative effects of irbesartan versus amlodipin on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42: 622–8.
18. Levington S., Clarce R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality ; a mete-analysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
19. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
20. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34(7): 1699–703.
21. Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo I.F. Decrease lesion formation in CCR2-/-mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. Nature 1998; 394: 894–7.

22. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2000; 105: 1135–43.
23. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme ingibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
24. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
25. Schieffer B., Bünte B., Witte J., et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 362–8.
26. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1109–87.
27. Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M., et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell 1995; 83: 835–9.
28. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. Проблемы женского здоровья 2008; 3(4): 23–33.
29. Lindholm L.H., Person M., Alaupovic P., et al. Metabolic outcome in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE) J Hypertension 2003; 21: 1563–74.
30. Grassi G., Seravalle G., Dell'Oro R., et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. J Hypertens 2003; 21(9): 1761–9.
31. Негода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(1).
32. Julius S, Kjeldsen S.E., Weber M., for VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022–31.
33. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
34. Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al., for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. Hypertension 2003; 21(5): 875–6.
35. Yusuf S., Ostergren J.B., Gerstein H.C., et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. Circulation 2005; 112: 48–53.
36. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al. Telmisartan, ramipril, or booth in patients at high risk for vascular event. N Engl J Med 2008; 358(15): 1547–59.
37. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870–8.
38. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al., for the 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: 851–60.
39. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United states, 1985 through 1999; implications for primary prevention. Circulation 2003; 108: 711–6.
40. Wachtell K., Lehto M., Gerdts E., et al. Angiotensin II receptor blockade reduced new-onset atrial fibrillation and sybsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hyprtension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 712–9.
41. Schmeider R., Kjeldsen S., Julius S., et al. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens 2008; 26(3): 403–11.
42. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M.G., et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. A prospective and randomized study. Circulation 2002; 106: 331–6.
43. Dagres N., Karatasakis G., Panou F., et al. Pre-treatment with irbesartan attenuates left atrial stunning after electrical cardioversion of atrial fibrillation. Eur Heart J 2006; 27: 2062–8.
44. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 2006; 27: 512–8.

ИССЛЕДОВАНИЕ HYVET – ВАЖНЕЙШЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 2008 ГОДА В РЕЙТИНГЕ ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА

Почетное звание «Клиническое исследование 2008 г.» единогласно присвоено исследованию HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial) [1]. Это крупное исследование признано важнейшей вехой современной кардиологии и образцовым по дизайну, проведению и полученным результатам. Доказательство того факта, что эффективная гипотензивная терапия на основе индапамида контролируемого высвобождения (Арифон ретард, «Сервье», Франция) снижает риск инвалидизирующих и фатальных осложнений (инсульт, сердечная недостаточность и деменция) у лиц старше 80 лет, изменило современную тактику лечения артериальной гипертонии у пациентов преклонного возраста. Это очень важно, поскольку численность данной категории людей в современном мире непрерывно растет, и согласно демографическим прогнозам к 2050 г. она утроится [2].

Руководитель исследования HYVET, профессор *Christopher Bulpritt* из лондонского *Imperial College*, сказал: «Я очень признателен всем, кто прямо или косвенно участвовал в этом исследовании. Его результат является плодом коллективных усилий. Мы, несомненно, доказали пользу лечения людей в возрасте 80 лет и старше».

Повышение систолического артериального давления (АД) является естественным спутником процесса старения. Почти у всех людей старше 80 лет выявляют систолическую артериальную гипертонию (систолическое АД ⩾ 160 мм рт. ст.). До исследования HYVET не было четких доказательств пользы снижения АД у престарелых пациентов с артериальной гипертонией, поскольку их обычно не включают в клинические исследования.

В проекте HYVET 3 845 пациентов с артериальной гипертонией в возрасте 80 лет и старше после рандомизации на две группы получали плацебо или диуретик Арифон ретард в суточной дозе 1,5 мг. При необходимости к лечению добавляли ингибитор АПФ периндоприл в дозе 2–4 мг/сут. Арифон ретард был выбран в качестве активного препарата, поскольку он уже доказал свою гипотензивную эффективность в ходе длительного лечения, особенно в отношении систолического АД [3]. В июле 2007 г. по рекомендации независимого Комитета по мониторингу данных исследование HYVET было прекращено досрочно, так как в группе активного лечения выявили достоверное снижение риска мозговых инсультов и общей смертности по сравнению с группой плацебо. После полной обработки данных оказалось, что активное лечение достоверно снижает общую смертность на 21% ($p = 0{,}02$), риск фатальных инсультов – 39 ($p = 0{,}05$), суммарный риск сердечной недостаточности – 64 ($p < 0{,}001$), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений – на 34% ($p < 0{,}001$) [1]. Кроме того, дополнительное исследование HYVET-COG показало, что снижение высокого АД способно ослабить или замедлить развитие деменции [4]. Как отметил один из координаторов HYVET, профессор *Nigel S. Beckett,* «результаты этого исследования заставят пересмотреть существующие принципы лечения. Пациентов в возрасте 80 лет и старше уже следует обследовать и лечить с учетом полученных данных».

Исследование HYVET было удостоено и других высоких званий, подчеркивающих его исключительную значимость. В январе 2009 г. Американская ассоциация сердца утвердила HYVET среди 10 самых существенных достижений 2008 г. в области изучения болезней сердца и мозговых инсультов [5]. По словам президента этой организации *Timothy Gardner*, «результаты HYVET доказывают, что эффективная гипотензивная терапия на основе Арифона ретард снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц преклонного возраста, а значит, расширяет круг пациентов с показаниями для регулярной профилактики».

Кроме того, исследование HYVET было названо важнейшим исследованием года на медицинском образовательном интернет-портале *Medscape* [5]. Комментируя результаты HYVET, президент Американского общества по артериальной гипертонии, профессор *Henry R. Black* сказал: «Это исследование заполнило брешь в наших знаниях о лечении гипертонии в преклонном возрасте».

Наконец, исследование HYVET было названо выдающимся на другом интернет-ресурсе –

Faculty of 1000 Medicine [7]. Профессор *Deepak Bhatt* (США) отметил, что «эпохальность HYVET в том, что результаты этого исследования изменят нынешние взгляды на лечение артериальной гипертонии у лиц старше 80 лет. Практикующим врачам следует смелее снижать высокое систолическое давление у пациентов преклонного возраста».

Исследование HYVET и Арифон ретард

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовали 3 845 пациентов со стойкой систолической артериальной гипертонией (систолическое АД 160–199 мм рт. ст.) в возрасте 80 лет и старше. Группе активного лечения назначали Арифон ретард в дозе 1,5 мг/сут. Для достижения целевого АД < 150/80 мм рт. ст. при необходимости дополнительно назначали периндоприл в дозе 2–4 мг/сут. Тиазидоподобный диуретик Арифон ретард был выбран в качестве активного препарата, поскольку он доказал свою гипотензивную эффективность, особенно в отношении систолического АД в ходе длительного лечения [3]. Кроме того, его постоянный прием не влияет на уровни глюкозы и липидов крови [3, 8]. Главным критерием эффективности лечения была частота фатальных и нефатальных мозговых инсультов.

Через два года в группе активного лечения Арифоном ретард средние значения АД были на 15,0/6,1 мм рт. ст. ниже, чем в группе плацебо. Анализ эффективности в зависимости от предписанного лечения показал, что прием Арифона ретард сопровождался снижением:

- общей смертности на 21% ($p = 0{,}019$);
- смертности от инсультов на 39% ($p = 0{,}046$);
- суммарного риска инсультов на 30% ($p = 0{,}055$);
- риска развития сердечной недостаточности на 64% ($p < 0{,}001$);
- суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность) на 34% ($p < 0{,}001$).

Согласно расчетам лечение Арифоном ретард 40 пациентов преклонного возраста позволит предотвратить один смертельный исход в течение двух лет.

В рамках исследования HYVET проведено уникальное сопутствующее исследование HYVET-COG, в котором изучали влияние гипотензивной терапии на когнитивную функцию и развитие деменции в преклонном возрасте. Перед началом исследования участникам проводили оценку психического статуса экспресс-ме-

Нолипрел®
ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0.625 мг
Нолипрел® форте
ПЕРИНДОПРИЛ 4 мг + ИНДАПАМИД 1.25 мг

"...если успехи, достигнутые в исследовании ADVANCE, удастся распространить хотя бы на половину больных сахарным диабетом во всем мире – это позволит спасти примерно 1,5 миллиона жизней..."

ADVANCE Collaborative Group

тодом и затем повторяли этот тест ежегодно. В тех случаях, когда результат тестирования снижался в динамике более чем на 3 балла от исходного уровня или становился ниже 24 баллов, больных исследовали дополнительно для диагностики деменции. С этой целью им проводили томографию головного мозга, использовали критерии *DSM-IV* и шкалу Хачински. Все диагнозы деменции утверждались экспертным советом, члены которого не знали о проводимом лечении.

Исследование HYVET было прекращено до того, как завершилось изучение динамики когнитивной функции. Несмотря на это, в группе активного лечения наметилась тенденция к снижению заболеваемости деменцией на 14% – относительный риск составил 0,86 (95% доверительный интервал 0,67–1,09; $p = 0,21$), что было сочтено клинически значимым. После суммирования данных HYVET-COG с результатами других рандомизированных исследований суммарное отношение риска составило 0,87 (95% ДИ 0,76–1,00) в пользу активного лечения. В настоящее время продолжается открытая фаза исследования *HYVET*, что позволит более детально изучить эту проблему.

Подробнее об исследовании HYVET можно узнать на специальном сайте: www.hyvet.com, а также на сайте компании «Сервье» www.servier.com или по адресу: Servier International – 35, rue de Verdun – 92284 Suresnes Cedex – France.

4 мая 2009 г. Атланта, Джорджия, США

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358(18): 1887–98.
2. United Nations. World population ageing 1950-2050. IV. Demographic profile of the older population. Доступно на: http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/90chapteriv.pdf
3. Leonetti G., Emeriau J.-P., Knauf H., et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. Curr Med Res Opin 2005; 21(1): 37–46.
4. Peters R., Beckett N., Forette F., et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet 2008; 7(8): 683–9.
5. American Heart Association. News release. Top research advances include studies that influence medical care, apply science to «real world» communities. January 21, 2009. Доступно на: http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=648
6. Medscape Cardiology. This Year's Awards for the Most Important Trials Go to... HYVET and ACCOMPLISH. March 2, 2009. Доступно на: http://cme.medscape.com/viewarticle/588818
7. Faculty of 1000 Medicine. All time Top 10 by F1000 factor. All of Medicine. March 30, 2009. Доступно на: http://www.f1000medicine.com/top10/classics/
8. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drugs Saf 2001; 24(15): 1155–65.

Журнал «Проблемы женского здоровья» выступил информационным спонсором 8-го съезда кардиологов Южного федерального округа «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями – новые подходы и перспективы». Этот съезд был посвящен памяти профессора Людмилы Ивановны Кательницкой, которая с первых дней существования секции ВНОК по проблемам женского здоровья активно поддержала это важное для страны направление и в дальнейшем вошла в состав Общества специалистов по проблемам женского здоровья. Л.И.Кательницкая была членом редакционной коллегии нашего журнала, она была активным участником 1-й и 2-й Всероссийских конференций «Проблемы женского здоровья и пути их решения». Л.И.Кательницой совместно со своими сотрудниками впервые был проведен анализ состояния женского здоровья в таком крупном регионе нашей страны, как Южный федеральный округ.

Прошел год, как рядом с нами нет этого светлого человека, замечательного врача, ученого и педагога, крупного организатора здравоохранения – Л.И.Кательницкой, но дело, которому она посвятила свою жизнь, живет.

Сегодня на страницах нашего журнала мы публикуем материал о прошедшем съезде, подготовленный ассистентом кафедры внутренних болезней № 4 с курсом гериатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО РостГМУ, к.м.н. Ахвердиевой М.К.

ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ В ДОНСКОЙ СТОЛИЦЕ

Медицина относится к тому разделу человеческого познания, где скоротечность изменения информации сравнима, пожалуй, с современными скоростями XXI века. Буквально каждый год появляются новые классификации и новые диагностические методики, формулировки диагнозов, стандарты и подходы к лечению. Растет «армия» лекарственных препаратов. Все это ложится подчас непосильным информационным бременем на практикующего врача. Очевидно, что компетентный врач должен обладать не только механической суммой знаний по тому или иному разделу медицины, но и способностью к их постоянному, динамическому обновлению в течение всей своей жизни.

Врач XXI века имеет большие возможности для повышения своего образовательного статуса, получая информацию из профессиональных изданий, многотомных руководств, методических рекомендаций. Все шире используются дистанционные методы обучения, видеоатласы, обучающие компьютерные программы, интернет-ресурсы. Но главным был и остается «человеческий фактор»: ничто и никогда не заменит живого человеческого слова, слова лектора и учителя. Услышать лекции ведущих специалистов в области кардиологии, повысить свой образовательный статус – такую возможность имеют все участники научных форумов, проводимых в различных уголках нашей страны. Любой научный форум – это возможность интеграции научной мысли, живого общения с ведущими учеными-кардиологами, еще одна форма консолидации медицинских сил в борьбе с болезнью и, конечно же, прекрасная школа для врачей.

Ежегодно в России во многих округах проходят съезды терапевтов, хирургов, кардиологов и других специалистов, и мы горды тем, что кардиологи Дона явились «пионерами» проведения съездов кардиологов в Южном федеральном округе. Первый съезд кардиологов юга России состоялся в 1997 г. в Ростове-на-Дону и собрал более 500 делегатов. В 2002 г. в работе Второго съезда приняли участие более 600 делегатов, в работе Третьего съезда – 450, Четвертого – 400 врачей. Пятый съезд собрал 750 делегатов, Шестой – 544 , Седьмой – 542 делегата.

27–29 мая 2009 г. в Ростове-на-Дону прошел Восьмой съезд кардиологов ЮФО, посвященный памяти профессора Л.И.Кательницкой. Талантливый организатор, видный ученый и педагог, человек с активной жизненной позицией, она внесла неоценимый вклад в развитие кардиологической научной мысли на Дону. Именно она явилась организатором и идейным вдохновителем первого и всех последующих съездов кардиологов ЮФО, сделала необыкновенно много для повышения образовательного потенциала врачей Южного федерального округа. Л.И.Кательницкая считала любой профессиональный форум праздником мысли и души, всегда высоко ценила мнение коллег, обладала прекрасными лекторскими качествами. Иными словами, она очень высоко подняла планку, которой мы, ее ученики и последователи, стараемся соответствовать.

Учредителями настоящего съезда явились Ростовский государственный медицинский университет, Министерство здравоохранения Ростовской области, Аппарат Полномочного представителя Президента Российской Федерации в Южном федеральном округе, Всероссийское научное общество кардиологов, Южный окружной медицинский центр, Южный научный центр РАН, Ростовское научное общество кардиологов. Съезд прошел под председательством академика РАМН, президента Всероссийского научно-практического общества кардиологов, директора ФГУ НИЦ ПМ Росмедтехнологий Р.Г.Оганова, представителя МЗ и СР РФ в Южном федеральном округе, директора ФГУ «Южный окружной медицинский центр ФМБА» Г.Г.Багдасарова, ректора ГОУ ВПО РостГМУ, профессора, заслуженного врача РФ А.А.Сависько, заместителя главы Администрации (губернатора) Ростовской области, заслуженного врача РФ А.И.Бедрика, министра здравоохранения Ростовской области Т.Ю.Быковской. Президент съезда – председатель РООО «Ростовское научное общество кардиологов», член Правления ВНОК, зав. кафедрой внутренних болезней № 4 с курсом гериатрии ФПК и ГОУ ВПО РостГМУ, профессор С.В.Шлык.

В работе настоящего съезда приняли участие 767 делегатов, из них – 549 из Ростова-на-Дону, 129 – из Ростовской области, 68 – из других субъектов ЮФО, таких как Республика Кабардино-Балкария, Чеченская Республика, Республика Адыгея, Республика Карачаево-Черкесия, Республика Калмыкия, Волгоградская область, Ставропольский и Краснодарский края. География съезда обширна. Делегатами съезда и почетными гостями явились ведущие специалисты в области кардиологии из Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Красноярска, Саратова. Большим подарком для

донских медиков стали лекции ведущих специалистов-кардиологов, эндокринологов, гастроэнтерологов – академика Р.Г.Оганова, академика А.И.Мартынова, профессоров: И.Е.Чазовой, М.Г.Глезер, Ф.Т.Агеева, Е.И.Асташкина, Е.П.Панченко, М.Г.Бубновой, Н.В.Дроботя, А.А.Кастанаян, Н.И.Волковой, А.И.Чесниковой, М.М.Батюшина, В.П.Терентьева, А.В.Ткачева, И.И.Кательницкого, Г.В.Шавкута, С.В.Шлык и других.

На съезде прошли два пленарных и семь секционных заседаний, десять сателлитных симпозиумов, четыре мастер-класса, две школы для практикующих врачей. Всего заслушано 119 докладов. Программа съезда охватывала достаточно широкий круг проблем современной кардиологии – от профилактики до интервенционных методов лечения. Большое внимание уделено кардиологии детского возраста, проблемам сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, вопросам реабилитации больных, рациональной фармакотерапии, особенностям патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии в возрастно-половом и профессиональном аспекте.

Сегодня в клинической практике трудно встретить пациента с монопатологией. Большинство кардиологических больных страдают нарушениями углеводного обмена, имеют заболевания желудочно-кишечного тракта, почек. Очевидно, что рассматривать пациента с заболеваниями сердца и сосудов нужно в контексте кардио-эндокринных, кардио-ренальных взаимоотношений. Поэтому организаторы съезда включили в повестку заседаний вопросы смежных дисциплин, так интересующих практических врачей. Впервые в работе съезда приняли участие специалисты-эндокринологи, гастроэнтерологи, обсудившие вопросы кардио-эндокринного континуума, особенности взаимосвязи патологии ЖКТ и сердечно-сосудистой систем.

Организаторы съезда уделили большое внимание разбору сложных клинических случаев в заседании-консилиуме «Трудный больной». Такая форма является идеальным выражением единства науки и практики, большой школой для начинающих клиницистов и возможностью врачам практического здравоохранения представить собственные наблюдения.

То, что медики – люди, разносторонне одаренные, не требует доказательств. Мы с гордостью говорим о наших коллегах А.П.Чехове, В.В.Вересаеве, М.А.Булгакове, С.Моэме и других. Возможно, овладение профессией врача накладывает определенный отпечаток на восприятие действительности, способствует гармоничному развитию личности и дает мощный стимул для самореализации. Уже во второй раз в рамках съезда кардиологов проходит фотоконкурс «Мир глазами медиков», на котором наши коллеги представили свои лучшие фотоработы, каждая из которых отражает внутренний мир автора, его неординарность и умение видеть красоту в каждом моменте жизни. Ведь врачи, как никто другой, знают, что самое ценное в жизни – это сама жизнь.

Работа съезда широко освещалась в средствах массовой информации. Сегодня СМИ – это не только средства коммуникации и интеграции, но и важнейший действенный инструмент популяризации здорового образа жизни, формирования валеологической культуры населения. Велика роль СМИ в профилактике сердечно-сосудистых и других заболеваний на популяционном уровне. Вот почему сотрудничество медиков и журналистов – ценный перспективный тандем. Отрадно, что необходимость «наступления» на сердечно-сосудистые заболевания «единым фронтом» в настоящее время осознают все – и мы, медики, и средства массовой информации.

27 мая состоялась пресс-конференция, на которой обсуждались вопросы состояния здоровья населения Южного федерального округа России, пути его улучшения, продления жизни, снижения смертности. На проводимом мероприятии большое внимание было уделено научным перспективам, инновационным технологиям в кардиологии. Были подняты вопросы возрастно-половых особенностей формирования, течения и лечения заболеваний сердца и сосудов. Пресс-конференции и проблемы, обсуждаемые на ней, освещались в новостных и информационных сюжетах и радиоэфире телекомпаний ГТРК «ДОН ТР», в газетах «Молот», «Наше время», «Мой Ростов», «Моя семья», «Академия», «Медицинская газета», «Медицинская правда», «Медицинский вестник», «Современное здравоохранение», журналах «Барометр Здоровья», «Главный врач». Большой вклад в информационную поддержку съезда, а также популяризацию здорового образа жизни оказали рекламное агентство «МЕГА», радиокомпания «Европа плюс», радиостанция «Радио Ростова», «Южная Медиагруппа».

Основные направления работы кардиологической службы ЮФО на среднесрочную перспективу изложены в принятой на съезде резолюции. В ней отражена необходимость широкого внедрения высокотехнологичных видов помощи, оптимизации процесса диспансеризации населения с сердечно-сосудистыми заболеваниями и профилактической деятельности, укрепления и развития кардиохирургической службы ЮФО, создания сосудистых центров, широкого внедрения отделений и кабинетов рентгенхирургических методов лечения и диагностики. Акцентировано внимание на необходимости повышения образовательного потенциала медицинских кадров в системе до- и последипломной подготовки.

Подводя итоги работы съезда, можно с уверенностью сказать, что он внес достойный вклад в дело повышения образовательного и научного потенциала медицинских кадров, развитие кардиологической службы в регионе, и, что самое главное, в дело интеграции медицинских сил юга России. В этой связи отрадно отметить, что в работе съезда активное участие приняли не только опытные клиницисты, но и начинающие врачи. То, какой будет наша медицина через 10–15 лет, во многом зависит от желания сегодняшних старшекурсников, ординаторов, аспирантов получать новые знания и пополнять их.

Своеобразным символом преемственности поколений являются конкурсы молодых ученых, проводимые по всей стране в рамках профессиональных форумов. На Восьмом съезде кардиологов прошел также конкурс молодых ученых. Победители конкурса получили приз имени профессора Л.И.Кательницкой. На именном диске выгравировано изречение, вечное, как и сама профессия врача:

«aliis inserviendo consumor» – «светя другим, сгораю сам!».

Пройдут годы, и, возможно, эти молодые ребята будут вручать приз уже своим ученикам, а, значит, жизнь продолжается!