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

Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер
Применение индапамида с контролируемым высвобождением у больных с артериальной гипертензией: мета-анализ и сопоставление результатов российских и зарубежных открытых исследований 5

О.М.Драпкина, Е.В.Козлова
Исследование ЭФФЕКТ: оценка ЭФФективности и бЕзопасности применения Лористы в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной Клинической пракТики 17

В.В.Скибицкий, А.В.Фендрикова, С.В.Скибицкая, Т.Б.Заболотских, Е.Л.Шухардина
Комбинированная антигипертензивная терапия женщин с артериальной гипертонией и менопаузальным метаболическим синдромом 26

Л.Я.Корнилов, И.Е.Мишина, Ю.В.Довгалюк, С.Л.Архипова, А.А.Гудухин, М.В.Березин, О.Е.Мазанко, Ю.А.Иванцова, Б.В.Колосов
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий у женщин в постменопаузе: факторы риска и эффективность терапии 34

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В.Недогода
Место тиазидных диуретиков в современных рекомендациях по лечению больных артериальной гипертензией 38

Н.И.Волкова
Гиперандрогения как междисциплинарная проблема, современные подходы к диагностике 46

ЛЕКЦИИ

О.М.Драпкина, Я.И.Ашихмин
Острый и хронический стресс с позиции кардиолога 55

А.К.Рагозин
Гестационный сахарный диабет 64

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.М.Петрова, Н.А.Шнайдер, Г.А.Киричкова, О.Б. Курумчина
Случай поздней диагностики диабетической остеоартропатии у больной сахарным диабетом 76

С.А.Болдуева, М.В.Самохвалова, Н.А.Тростянецкая, И.В.Ярмош
Клинический случай тромбофилии у молодой женщины, проявляющийся илеофеморальным тромбозом и рецидивирующими тромбоэмболиями легочной артерии 81

Материалы IV Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» 85

СОДЕРЖАНИЕ

ORIGINAL ARTICLES

R.T.Saygitov, M.G.Glezer
Indapamide with sustained release in patients with arterial hypertension: meta-analysis and comparison of results of Russian and foreign open-labeled studies 5

O.M.Drapkina, Ye.V.Kozlova
An EFFECT trial: evaluation of EFFectiveness and safEty of Lorista in treatment of mild and moderate arterial hypertension in conditions of real Clinical pracTice 17

V.V.Skibitskiy, A.V.Fendrikova, S.V.Skibitskaya, T.B.Zabolotskikh, Ye.L.Shukhardina
Combined antihypertensive treatment in women with arterial hypertension and menopausal metabolic syndrome 26

L.Ya.Kornilov, I.Ye.Mishina, Yu.V.Dovgalyuk, S.L.Arkhipova, A.A.Gudukhin, M.V.Berezin, O.Ye.Mazanko, Yu.A.Ivantsova, B.V.Kolosov
Paroxysmal atrial fibrillation in women in post menopause: risk factors and effectiveness of treatment 34

REVIEWS

S.V.Nedogoda
The thiazide diuretics in modern guidelines on treatment of patients with arterial hypertension 38

N.I.Volkova
Hyperandrogenism as an interdisciplinary problem: modern approaches to the diagnostics 46

LECTURES

O.M.Drapkina, I.Ya.Ashikhmin
Acute and chronic stress. The cardiologist's point of view 55

A.K.Ragozin
Gestational diabetes 64

CASE REPORTS

M.M.Petrova, N.A.Shnayder, G.A.Kirichkova, O.B.Kurumchina
The case report on late diagnostics of diabetic osteoarthropathy in patient with diabetes mellitus 76

S.A.Bolduyeva, M.V.Samokhvalova, N.A.Trostyanetskaya, I.V.Yarmosh
Clinical case of thrombophilia in young woman, developed as ileofemoral thrombosis and recurrent pulmonary thromboembolism 81

Materials of IV All-Russian Conference «Problems of Women's Health and Ways of Their Solusion» 85

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДАПАМИДА С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ И СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ОТКРЫТЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Индапамид с контролируемым высвобождением (ретард) – наиболее часто применяемый в России препарат из класса диуретиков. В статье представлен анализ антигипертензивной эффективности и метаболической безопасности оригинального индапамида ретард, которые были изучены в российских и зарубежных исследованиях с открытым дизайном. Показано, что средневзвешенное снижение «офисного» систолического/диастолического артериального давления (АД) при применении индапамида ретард в течение 8–24 недель составляет 29/13 мм рт. ст. (российские исследования, n = 14), или 17,8/14,0% от исходного уровня, соответственно. Схожий результат был достигнут и в зарубежных исследованиях (n = 4). Установлено, что антигипертензивная эффективность препарата напрямую зависит от исходного уровня давления: чем выше оно было, тем большего снижения АД удавалось достигнуть. При этом на каждые 10 мм рт. ст. исходного систолического АД дополнительное его снижение в результате терапии индапамидом ретард составило 4,9 мм рт. ст. (95% доверительный интервал 1,4–8,5). По итогу большинства из проведенных исследований с индапамидом ретард было отмечено снижение уровня общего холестерина и глюкозы натощак, а в некоторых – снижение уровня креатинина и мочевой кислоты. На фоне терапии индапамидом ретард отмечалось небольшое снижение уровня калия плазмы крови – на 0,09–0,15 ммоль/л, однако тяжелая гипокалиемия регистрировалась лишь в единичных случаях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, индапамид ретард, лечение, метаболические показатели, мета-анализ, открытые исследования.

Indapamide with sustained release (retard) is the most frequently administrated medication from diuretics class in Russia. The article presents the analysis of antihypertensive effectiveness and metabolic safety of original indapamide retard, studied in open-labeled Russian and foreign studies. It was shown that weighted average decrease of «office» systolic/diastolic blood pressure (BP) during 8–24 weeks is 29/13 mm Hg (Russian studies, n = 14) or 17.8/14.0% from initial level, accordingly. Similar results were achieved in foreign studies (n = 4). They discovered that antihypertensive activity of the medication directly depends on initial level of BP: the higher initial level resulted in more significant decrease of BP. Every 10 mm Hg of initial systolic BP resulted in its additional decrease on 4.9 mm Hg in patients treated with indapamide retard (95% confidence interval 1.4–8.5). Most studies of indapamide retard showed decrease of fasting cholesterol and glucose levels, and in some of them creatinine and uric acid levels decreased. On the basis of treatment with indapamide retard a small decrease of potassium in blood plasma on 0.09–0.15 mmol/l was registered, but there are only several cases of severe hypokalemia.

Key words: arterial hypertension, indapamide retard, treatment, metabolic indices, meta-analysis, open-labeled studies.

Р.Т. Сайгитов [1], М.Г.Глезер [1, 2]

[1] Городская клиническая больница № 59, Москва;
[2] Научно-исследовательский центр ММА им. И.М.Сеченова, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

Индапамид с контролируемым высвобождением (ретард) – наиболее широко применяемый в России препарат из класса диуретиков, частота назначения которого в последние годы продолжает увеличиваться [1]. Именно этот препарат, по данным мета-анализа плацебоконтролируемых исследований, является наиболее эффективным антигипертензивным средством [2]. Подтверждения этому получены и в амбулаторной практике. В частности, по данным крупных эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, применение в регулярной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) диуретиков и, в частности, индапамида ретард (Арифона ретард) является независимым фактором контроля артериального давления (АД) [3–5]. Результатом этого, несомненно, является снижение частоты сердечно-сосудистых событий у больных АГ [6] и, что особенно важно, у больных старческого возраста – категории пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом заболевания [7]. Кроме того, добавление индапамида ретард к терапии женщин с высоким АД на фоне неэффективной терапии другими антигипертензивными средствами приводит к существенному снижению частоты их обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям [8].

В мировой клинической практике опыт применения индапамида ретард насчитывает уже почти 15 лет. Около 10 лет назад были опубликованы результаты первого российского открытого исследования, авторы которого отмечали не только выраженную антигипертензивную эффективность индапамида ретард, но и его метаболическую нейтральность [9]. Последнее было зафиксировано и при объединении результатов трех плацебоконтролируемых исследований, проведенных до 2001 г. [10], и в дальнейшем подтверждено на примере больных АГ старческого возраста [7], с сахарным диабетом [11]. Кроме того, в первых исследованиях эффективности и безопасности индапамида ретард отмечалось, что частота случаев гипокалиемии при его применении почти втрое ниже, чем на фоне терапии индапамидом немедленного высвобождения [12].

Целью настоящего исследования явилось обобщение в рамках мета-анализа российского опыта применения индапамида ретард у больных АГ и сравнение его с результатами исследований зарубежных авторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска

Объект поиска – оригинальные российские исследования, в которых изучалась антигипертензивная эффективность индапамида с контролируемым высвобождением (Арифон ретард, Лаборатории Сервье, Франция). Поиск осуществлялся по базам данных «Сводный каталог периодики и аналитики в медицине» (http://ucm.sibtechcenter.ru) и Научной электронной библиотеки (http://elibrary.ru), а также с помощью поисковой системы NIGMA.RU (http://nigma.ru). Период поиска – до 30.08.2009 г. Результаты российских исследований сравнивались с данными зарубежных авторов, опубликовавших результаты исследований аналогичного дизайна. Поиск зарубежных публикаций по применению индапамида ретард осуществлялся, в том числе, и с помощью электронной базы данных Национальной медицинской библиотеки США (http://ncbi.nlm.nih.gov). Поиск осуществлялся по ключевым словам: «индапамид ретард», «Арифон ретард», «индапамид SR», «indapamide SR».

Критерии включения: открытые *(open-label)* исследования продолжительностью не менее 8 недель, в которых анализировалась антигипертензивная эффективность (как первичная цель исследования или при дополнительном анализе результатов) монотерапии индапамидом ретард либо его добавления к уже проводимой терапии больных АГ. Обязательным условием для включения исследования в мета-анализ являлось наличие в публикации данных об исходном уровне АД и его последующих значениях, либо величине изменения за период исследования.

Критерии исключения: исследования, в которых индапамид ретард применялся в комбинации с другим антигипертензивным средством, также назначаемым впервые. Кроме того, в работе не учитывались результаты исследований, выполненных в странах СНГ ($n = 4$).

Анализ данных

Первичной целью мета-анализа явилось изучение антигипертензивной эффективности (т.е. способности снижать систолическое и/или диастолическое АД) индапамида ретард у больных АГ. Кроме того, проведены анализ изменений биохимических показателей на фоне терапии индапамидом ретард и сопоставимость полученных данных с результатами зарубежных исследований. Учитывалась также и частота нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией.

Результаты отдельных исследований были представлены в виде среднего арифметического значения и его стандартного отклонения или стандартной ошибки, рассчитанных на момент начала исследования, при его завершении и/или в виде разницы средних. Для однообразия представления данных стандартную ошибку пересчитывали в величину стандартного отклонения. Величину изменения количественных показателей определяли как разницу средних значений до и после лечения или их отношение (×100%). Стандартное отклонение для разницы средних значений, зафиксированных исходно и при завершении исследования, рассчитывали по формуле:

$$SD = \sqrt{(SD_1^2 + SD_2^2 - 2*r*SD_1*SD_2)},$$

где SD_1/SD_2 – стандартные отклонения оценки исходного/последующего среднего значения параметра, r – коэффициент корреляции исходных и последующих групповых значений параметра.

Суммарная оценка исходного АД и биохимических показателей, а также их изменение в результате лечения проводились путем вычисления средней арифметической величины, взвешенной с учетом объема выборки и дисперсии значений соответствующего признака [13]. Усредненная оценка дисперсии вычислялась как средневзвешенная из выборочных дисперсий плюс дисперсия выборочных средних [13]. При расчете средневзвешенной оценки исходного количественного показате-

ля учитывался объем выборки в начале исследования, средневзвешенной оценки изменения этого показателя – число больных, завершивших исследование. Точность средневзвешенной оценки изменения количественного показателя определялась путем вычисления 95% доверительного интервала (ДИ). Дискретные признаки представлены в виде частот (в %).

Анализ результатов исследования выполнен с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2003 и программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Проверка гипотезы о равенстве частоты событий в двух независимых группах проводилась с помощью критерия Пирсона χ^2, о равенстве количественных переменных в независимых группах – с помощью соответствующего *t*-критерия Стьюдента. Изучение связи отдельных переменных проводилась с помощью корреляционного анализа по Пирсону с указанием величины коэффициента корреляции (*r*). Связь независимых признаков с количественной (зависимой) переменной анализировалась с помощью линейного регрессионного анализа. Поиск независимых факторов, ассоциированных с величиной количественного признака, осуществлялся методом пошагового исключения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика исследований

Проведенный поиск позволил идентифицировать 55 опубликованных работ российских авторов, в которых изучалась эффективность индапамида ретард (Арифона ретард) в терапии больных АГ: статьи – 58%; тезисы – 26; авторефераты диссертаций – 16% (*рис. 1*). Анализ обнаруженных источников показал, что критериям включения соответствовали 24 исследования (27 клинических групп). В них приняли участие 4 952 пациента с АГ, завершили исследование 4 865 (98%) пациентов [3, 4, 9, 14–34]. Из числа российских исследований, включенных в мета-анализ, эффективность монотерапии индапамида ретард тестировалась в 21 работе, а также у 19% больных, участвовавших в исследованиях АФИНА и АРГУС-2 (всего 54% больных) (*табл. 1*).

Поиск зарубежных исследований с открытым дизайном выявил четыре работы (пять клинических групп), в которых изучалась антигипертензивная эффективность индапамида ретард (см. *табл. 1*) [35–38]. В исследованиях приняли участие 4 634 пациента, завершили их 4 413 (95%) пациентов. В двух исследованиях (36% всех больных) изучалась эффективность монотерапии индапамидом ретард [35, 36], в двух – его эффективность при добавлении к уже проводимой антигипертензивной терапии [37, 38].

Средний возраст больных был указан в 21 российском исследовании, разброс значений в отдельных выборках составил от 44 лет до 81 года (см. *табл. 1*), средневзвешенное значение возраста – 61 год ± 11 лет. Длительность анамнеза АГ варьировала от 5,4 до 17,4 лет ($n = 13$). Разброс значений индекса массы тела (ИМТ) в отдельных исследованиях составил 26,2–33,4 кг/м^2 ($n = 12$), средневзвешенное значение ИМТ – 30,4 ± 7,3 кг/м^2, т.е., в целом, не менее половины больных АГ, участвовавших в российских исследованиях, страдали от ожирения. Большинство больных АГ были женского пола (по данным 20 исследований – 80%, без учета исследований, включавших только женщин [4, 22, 34] – 71%). В зарубежных исследованиях средний возраст больных в группах варьировал от 50 до 70 лет, средневзвешенное значение возраста составило 61 год ± 15 лет. Кроме того, в зарубежные исследования чаще, чем в российские, включали мужчин (50%; $p < 0,001$), а также больных с более низким ИМТ (27,2 ± 3,2 кг/м^2; $p < 0,001$).

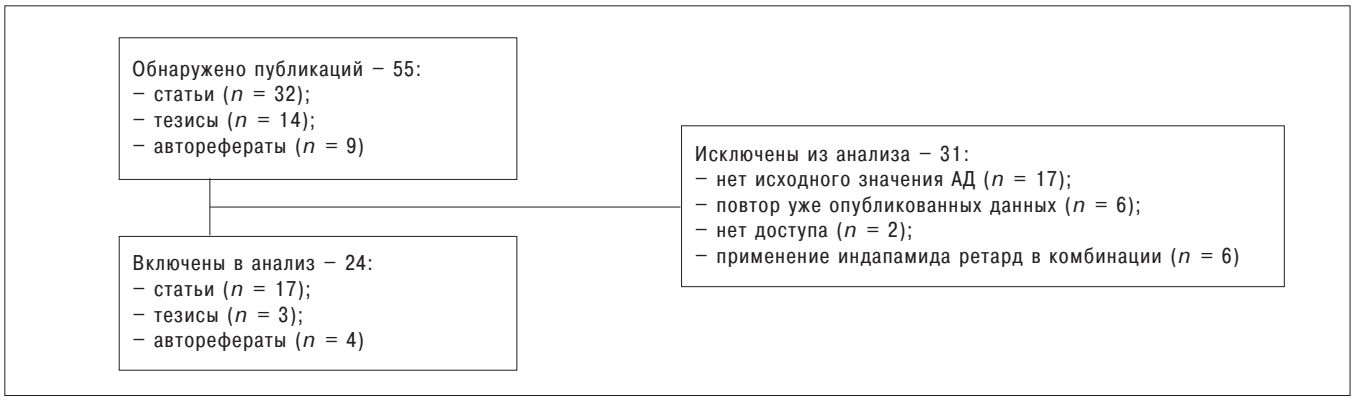


Рисунок 1. Результаты поиска российских исследований, в которых изучалась антигипертензивная эффективность индапамида ретард

Таблица 1

Общая характеристика российских исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Продолжительность, нед	Число пациентов, абс.	Женщины, %	Возраст, годы	Длительность АГ, годы	ИМТ, кг/м²	Критерии исключения
ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ							
Якушин С.С. и соавт. (2000) [9]	8	40	50	49,3 ± 10,1	> 5	–	Возраст > 55 лет, АГ 1 ст.
Чазова И.Е. и соавт. (2002) [14]	12	20	75	65,0 ± 8,9	6,4	–	Стенокардия 2–3 ФК, ХСН, аритмия
Кобалава Ж.Д. и соавт. (2002) [15]	12	1121	77	65,2 ± 6,8	12,9	29,4 ± 10,1	Предшествующая терапия диуретиком (> 6 месяцев)
Афаунов Р.Х. и соавт. (2002) [16]*	24	20	75	52,1 ± 8,8	>1	–	Возраст > 65 лет
Иваненко В.В. и соавт. (2003) [17]*	24	20	65	51,7 ± 12,1	4,8	27,4 ± 4,0	Ранее леченные больные
Кисляк О.А. и соавт. (2003) [18]*	12	16	40	60–84	1–7	–	Возраст < 60 лет, ХСН
Белоконь Т.В. и соавт. (2003) [19]*	8	27	–	–	–	–	АГ 3 ст.
Буланова И.Б. (2003) [20]*	32	12	–	56,7 ± 14,1	6,9	29,3 ± 5,1	ИБС, СД, заболевание почек
Некрутенко Л.А. и соавт. (2004) [21]	12	51	–	66,4 ± 5,9	17,4	29,0 ± 4,1	АГ 1 ст., 1–2 группы риска
Подзолков В.И. и соавт. (2005) [22]*	16	25	100	43,8 ± 4,1	–	–	АГ 3 ст.
Марченко И.В. и соавт. (2005) [23]*	24	30	60	78,7 ± 6,7	15,8	26,2 ± 3,4	–
Кобалава Ж.Д. и соавт. (2006) [24]	12	26	77	60,2 ± 4,1	14,1	33,2 ± 2,8	АГ 3 ст., ИБС, ХСН ⩾ 2 кл., аритмия
Марцевич С.Ю. и соавт. (2006) [25]	12	16	73	55,5 ± 9,6	10,0	29,3 ± 3,6	АГ 3 ст., аритмия
Чазова И.Е. и соавт. (2006) [26]	12	489	72	51,4 ± 11,8	–	33,4 ± 4,7	Отсутствие метаболического синдрома
Живилова Л.А. (2006) [27]	12	25	56	49,3 ± 8,6	5,4	30,8 ± 5,3	Возраст > 65 лет, ИБС, СД
Марченко И.В. и соавт. (2007) [28]*	24	20	60	53,8 ± 3,8	10,5	30,7 ± 5,7	АГ 3 ст., 1–2 группы риска
Туркасова Е.Ю. (2007) [29]	12	30	81	56,0 ± 11,1	5,5	–	Возраст > 75 лет, АГ 3 ст.
Кобалава Ж.Д. и соавт. (2007) [3]	12	1438	69	57,3 ± 10,7	–	–	АД ⩾ 180 / 110 мм рт. ст.
Ощепкова Е.В. и соавт. (2007) [30]*	8	17	26	45,1 ± 5,4	–	–	АГ 3 ст., ИБС, инсульт, СД
Берая М.М. (2007) [31]*	12	24	58	51,7 ± 6,7	12,3	–	АГ 3 ст.
Рипп Т.М. и соавт. (2007) [32]*	24	35	–	49,0 ± 6,8	–	28,1 ± 4,4	Ранее леченные больные
Маркова М.А. и соавт. (2008) [33]*	12	40	73	80,7 ± 2,9	–	–	Возраст ⩽ 75 лет, АГ 1 ст., ИБС, инсульт, ранее леченные больные
Глезер М.Г. и соавт. (2009) [4]	12	1368	100	55,3 ± 10,3	9,9	29,7 ± 5,1	Мужчины
Жертовская Т.В. и соавт. (2009) [34]*	12	23	100	49–60	–	–	Мужчины, возраст > 60 лет, АГ 3 ст.
ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ							
Piotrowski W. и соавт. (Польша, 2001) [35]	12	570	61	67,7 ± 7,8	–	27,2 ± 3,6	ДАД ⩾ 90 мм рт. ст., возраст ⩽ 55 лет
Głuszek J. и соавт. (Польша, 2004) [36]	12	1047	48	49,9 ± 12,2	–	26,9 ± 3,6	АД ⩾ 180 / 110 мм рт. ст., ИБС, инсульт
Sierra Benito C. и соавт. (Испания, 2005) [37]	24	944	56	70,4 ± 7,3	8,2	28,9 ± 4,4	Возраст ⩽ 60 лет
Akram J. и соавт. (Пакистан, 2007) [38]	12	1897	51	50,8 ± 12,2	–	26,9 ± 3,6	АД > 180 / 105 мм рт. ст., прием диуретика

Примечание. * Исследования, в которых для измерения АД применяли СМАД.

Прочерк (–) указывает на отсутствие соответствующих данных в опубликованной работе. В числе критериев исключения приведены только основные, способные повлиять на репрезентативность выборки.

САД / ДАД – систолическое / диастолическое АД; ИСАГ – изолированная систолическая АГ; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная стенокардия; СД – сахарный диабет.

Необходимо отметить, что представительность мужчин в зарубежных исследованиях с индапамидом ретард приблизительно соответствует их доле в общей популяции больных АГ [39], так же как и в контролируемых исследованиях по изучению эффективности антигипертензивных средств [40], т.е. в этом аспекте проанализированные зарубежными авторами выборки больных АГ являются репрезентативными. Напротив, в отечественные исследования чаще включали женщин, что, вероятно, связано с низкой обращаемостью российских мужчин в амбулаторные учреждения по поводу АГ. Это наблюдение согласуется с данным популяционных исследований в России, подтвердивших, что показатель информированности о наличии АГ (и, соответственно, наличие основания для обращения за медицинской помощью) у мужчин может быть в 1,5 раза ниже, чем у женщин [41]. Более того, даже при наличии такой информированности число мужчин, получающих лечение по поводу АГ, ниже, чем в группе женщин, в том числе и среди больных с тремя и более факторами риска и/или наличием поражения органа-мишени [41].

Антигипертензивная эффективность индапамида ретард

Данные об исходном уровне клинического («офисного») АД и его изменении в ходе лечения были представлены авторами 14 из 24 российских исследований (n = 4 701 больных, в одном исследовании анализировались две клинические группы) (см. *табл. 1*). Разброс исходных средних значений систолического АД был в пределах 148–174 мм рт. ст., диастолического – 84–103 мм рт. ст., средневзвешенное значение АД составило 163 ± 15 и 94 ± 9 мм рт. ст., соответственно. Длительность терапии в двух исследованиях была 8 недель, в 12 – 12 недель, в одном – 24 недели. В результате лечения снижение систолического АД составило по разным данным от 19 до 42 мм рт. ст., или от 11,2 до 24,4%, диастолического – от 4 до 19 мм рт. ст., или от 4,9 до 18,8% от исходного уровня. Средневзвешенное снижение систолического АД было равно 29 ± 11, диастолического – 13 ± 7 мм рт. ст. (17,8 и 14,0% от исходного уровня, соответственно). При исключении из анализа исследований, в которых допускалось добавление индапамида ретард к уже проводимой медикаментозной терапии больных АГ [3, 4], величина снижения АД не изменилась.

В 13 из 24 исследований (15 клинических групп; n = 328 больных) динамика АД изучалась по результатам его суточного мониторирования (СМАД) (см. *табл. 1*). Разброс исходных средних значений систолического АД в этой группе исследований составил от 134 до 159 мм рт. ст., диастолического – от 76 до 97 мм рт. ст. (по 12 клиническим группам использованы среднесуточные значения АД, по трем – среднедневные). Средневзвешенное значение АД составило 144 ± 14 и 86 ± 11 мм рт. ст., соответственно. Длительность терапии в двух клинических группах была 8 недель, в 7 – 12–16 недель, в 7 – 24 недели. В результате лечения снижение систолического АД составило по разным данным от 7 до 21 мм рт. ст., или от 5,5 до 14,2%, диастолического – от 2 до 14 мм рт. ст., или от 2,6 до 16,0% от исходного уровня. Средневзвешенное снижение систолического АД было равно 15 ± 10, диастолического – 11 ± 10 мм рт. ст. (10,5 и 10,1% от исходного уровня, соответственно).

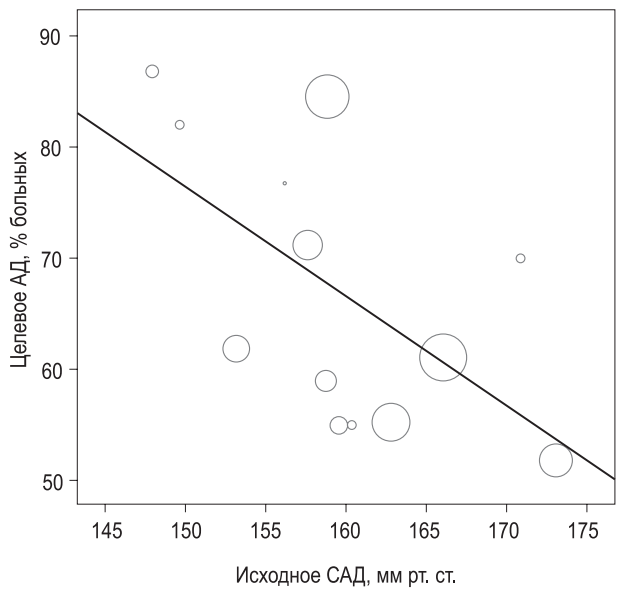
Снижение АД в группе исследований с СМАД было на 12/3 мм рт. ст. (p < 0,001/0,048) ниже, чем в исследованиях с «офисным» измерением этого параметра. Вместе с тем при коррекции с учетом исходного уровня АД, возраста, объема выборки и продолжительности исследования указанные различия полностью нивелировались (в обоих случаях $p \geqslant 0{,}25$).

В зарубежных исследованиях разброс значений «офисного» систолического АД составил от 158 до 166 мм рт. ст., диастолического – от 82 до 102 мм рт. ст. Средневзвешенное значение АД составило 161 ± 15 (p < 0,001 – по сравнению с показателем в российских исследованиях) и 94 ± 11 мм рт. ст. (p > 0,10) соответственно. Назначение индапамида ретард по данным зарубежных авторов (продолжительность трех исследований – 12 недель, одного – 24 недели) привело к снижению «офисного» систолического АД (средневзвешенная оценка) на 27 ± 12 мм рт. ст. (разброс значений 21–34 мм рт. ст.), что было меньше соответствующего показателя в российских исследованиях (p < 0,001). Диастолическое АД, по данным зарубежных исследований, напротив, снижалось более заметно – на 14 ± 6 мм рт. ст. (разброс 5–19 мм рт. ст.; p < 0,001). После коррекции величины снижения систолического/диастолического АД с учетом его исходного уровня, возраста и продолжительности исследований антигипертензивная эффективность индапамида ретард в зарубежных и российских исследованиях не различалась (для обоих показателей p > 0,25). Этот результат нашел подтверждение и при сравнении величин относительного снижения систолического/диастолического АД: снижение АД в зарубежных исследованиях составило 17,1 и 14,7% от исходного уровня, что не отличалось от

соответствующего показателя антигипертензивной эффективности индапамида ретард в российских исследованиях (см. выше). Однако изменение АД, по данным открытых исследований (как отечественных, так и зарубежных), было выше, чем в плацебоконтролируемых исследованиях с индапамидом ретард. По итогу мета-анализа последних (n = 34; 265 больных; 59% женщины; возраст в группах – от 55 до 72 лет) средневзвешенное (с учетом объема выборки) снижение АД в течение 8–12 недель монотерапии составило 22/12 мм рт. ст. [2].

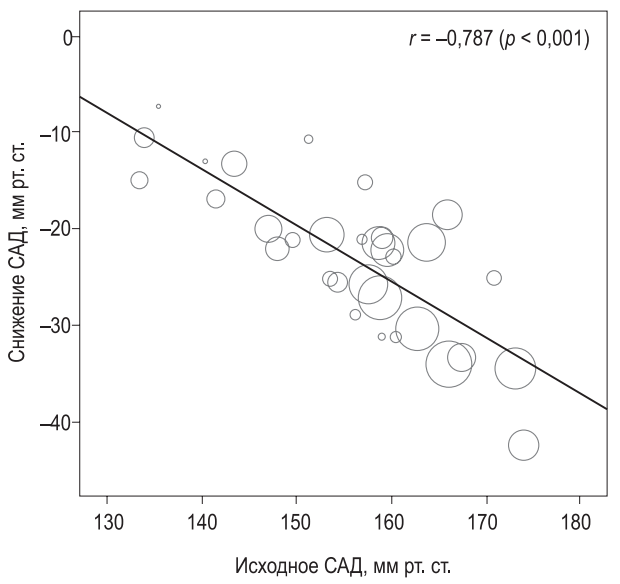
Целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст. или < 130/80(85) мм рт. ст. у больных сахарным диабетом) по данным девяти российских исследований был достигнут у 52–87% больных, в среднем в 65% случаев (у 2 874 из 4 435 больных, завершивших исследования). В зарубежных исследованиях частота достижения целевого уровня АД составила 63% (по данным трех исследований). Интересно, что в одном российском исследовании, авторы которого представили анализ эффективности индапамида ретард с учетом пола, было показано, что целевой уровень АД в группе больных изолированной систолической АГ был достигнут у большего числа женщин, чем у мужчин (в 78 и 57% случаев, соответственно) [3]. В польском исследовании аналогичного дизайна этой закономерности отмечено не было: целевой уровень АД за 12 недель исследования был достигнут у 55% женщин и 59% мужчин [35]. В ходе мета-регрессионного анализа также не было установлено связи между долей женщин в выборке и частотой достижения целевого уровня АД или степени его снижения. Вместе с тем было показано, что с частотой достижения целевого АД был связан исходный уровень систолического АД: чем выше оно было, тем ниже была вероятность достигнуть адекватного контроля давления (r = –0,594; p = 0,032) (*рис. 2*). Однако даже в выборке больных с наибольшими значениями систолического АД (>170 мм рт. ст.) целевой уровень АД был достигнут более чем у 50% больных.

Степень снижения АД в значительной мере зависела от его исходного уровня. В частности, было показано, что на каждые 10 мм рт. ст. исходного систолического АД (рассчитано для исследований с «офисным» измерением АД, диапазон значений от 148 до 174 мм рт. ст.) дополнительное его снижение в результате терапии индапамидом ретард составило 4,9 мм рт. ст. (95% ДИ 1,4–8,5) (*рис. 3*). Этот показатель, для сравнения, был более чем на 50% выше, чем в исследованиях с антагонистами рецептора ангиотензина II (данные мета-анализа 31 контролируемого исследования) [42].



Примечание. Диаметр окружности указывает на объем выборки (диапазон значений от 16 до 1 897 человек). При анализе учитывались результаты как российских, так и зарубежных исследований, авторы которых представили данные о частоте достижения целевого АД (всего 13 исследований).

Рисунок 2. Частота достижения целевого АД в зависимости от исходного уровня систолического АД



Примечание. Диаметр окружности указывает на объем выборки (диапазон значений от 6 до 1 897 человек). При анализе учитывались результаты как российских, так и зарубежных исследований (всего n = 32).

Рисунок 3. Мета-регрессионный анализ зависимости степени снижения систолического АД от его исходного уровня

Важность столь выраженного снижения АД не вызывает сомнений [43]. По данным исследования VALUE, именно величина снижения АД именно в течение первого месяца, так же как и достижение целевого АД в первые шесть месяцев лечения, является независимым фактором, определяющим прогноз больных АГ [44]. Схожий результат, но только на примере снижения частоты обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям был продемонстрирован и по итогам исследования АФИНА [8].

Изменение биохимических показателей

В динамике уровень общего холестерина был определен в 14 российских* и зарубежных исследованиях (15 клинических групп; *табл. 2*) [3, 4, 9, 15–17, 20, 23, 24, 26–28, 37, 38]. Установлено, что исходный уровень показателя, а также величина его изменения на фоне терапии были выше в российских исследованиях. Вместе с тем и в российских, и в зарубежных исследованиях средневзвешенное значение общего холестерина на фоне терапии снизилось, что было отмечено в 11 работах (снижение от 0,2 до 0,9 ммоль/л). Уровень общего холестерина не изменился (динамика ± 0,1 ммоль/л) по итогам трех исследований, его повышение (на 0,2 ммоль/л) отмечено в одной работе.

* В исследовании [15] отсутствовали данные о числе больных, у которых были определены биохимические показатели. По этой причине результаты исследования при расчете средневзвешенной оценки по отдельным параметрам (изменение уровня холестерина, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты и калия) не учитывались.

Уровень глюкозы натощак в динамике был проанализирован в 12 российских исследованиях (13 клинических групп) [3, 4, 9, 15, 17, 20, 23, 24, 27, 28, 37, 38], при этом в одном (n = 26 пациентов) участвовали только больные сахарным диабетом (см. *табл. 2*) [24], в исследованиях АРГУС, АРГУС-2 и АФИНА – от 9 до 15% больных сахарным диабетом. В зарубежных исследованиях (n = 2, участвовали 10 и 26% больных с сахарным диабетом) средневзвешенное значение исходного уровня глюкозы натощак было выше, чем в российских исследованиях. Снижение этого показателя (отмечено в обеих сравниваемых группах), напротив, было более заметным по итогам исследований российских авторов. Если учитывать все исследования, то уровень глюкозы натощак остался на прежнем уровне (динамика ± 0,1 ммоль/л) в двух работах, снижение показателя (от 0,2 до 0,8 ммоль/л) было отмечено в девяти, увеличение (на 0,2 ммоль/л) – в одном исследовании.

Уровень креатинина в динамике был известен по данным восьми исследований (девять клинических групп; см. *табл. 2*) [3, 4, 9, 15, 17, 23, 24, 37]. На фоне проводимой терапии в российских исследованиях отмечено небольшое (3 мкмоль/л) снижение значений этого показателя, в зарубежном исследовании уровень креатинина не изменился. В целом уровень креатинина остался прежним: по данным двух исследований, его снижение (от 2 до 17 мкмоль/л) зафиксировано в четырех, повышение (от 4 до 6 мкмоль/л) – в трех работах.

Уровень мочевой кислоты в динамике был определен в девяти исследованиях (все выполнены

Таблица 2

Биохимические показатели у больных АГ в российских и зарубежных исследованиях и их изменение на фоне терапии индапамидом ретард

Показатель	Исследования, *n*	Больные, абс.*	Диапазон значений	Исходный уровень	△ (95% ДИ)
Общий холестерин, ммоль/л	Российские (n = 13)	2 425	5,2–6,8	6,0 ± 1,1	–0,57 (–0,59; –0,55)
	Зарубежные (n = 3)	2 858	4,9–5,8	5,3 ± 1,1	–0,26 (–0,28;–0,24)
Глюкоза натощак, ммоль/л	Российские (n = 11)	1 891	4,1–7,7	5,3 ± 1,5	–0,34 (–0,36; –0,32)
	Зарубежные (n = 2)	2 305	6,4–7,3	6,9 ± 2,0	–0,26 (–0,28;–0,24)
Креатинин, мкмоль/л	Российские (n = 8)	1 649	74–110	88 ± 20	–3,0 (–2,3; –3,7)
	Зарубежные (n = 1)	944	–	97 ± 35	0
Мочевая кислота, мкмоль/л	Российские (n = 11)	1 367	215–471	292 ± 98	–40 (–44; –36)
	Зарубежные (n = 0)	–	–	–	–
Калий плазмы, ммоль/л	Российские (n = 12)	1 321	3,96–4,90	4,28 ± 0,59	–0,09 (–0,07; –0,10)
	Зарубежные (n = 3)	2 561	4,30–4,39	4,32 ± 0,39	–0,15 (–0,15; –0,16)

Примечание. * Указано число больных, у которых биохимический показатель был определен в динамике (исходно и в конце исследования).

российскими авторами, всего 10 клинических групп; см. *табл. 2*) [3, 4, 9, 15, 17, 20, 23, 24, 27]. На фоне терапии средневзвешенное значение уровня мочевой кислоты снизилось, этот результат (снижение более чем на 10 мкмоль/л, разброс значений от 19 до 102 мкмоль/л) был отмечен в трех исследованиях. Повышение уровня мочевой кислоты (от 11 до 37 мкмоль/л) зафиксировано в четырех работах, по данным трех исследований значение этого показателя не изменилось (динамика ± 10 мкмоль/л).

Причины снижения уровня общего холестерина и глюкозы натощак (по данным и российских, и зарубежных исследований), а также креатинина и мочевой кислоты (в российских исследованиях) не вполне ясны. По данным трех контролируемых исследований, назначение индапамида ретард в течение 8–12 недель не приводило к изменению уровня липидов, глюкозы натощак и креатинина [10]. Более того, при его применении в течение указанного периода отмечалось повышение уровня мочевой кислоты [10]. Надо сказать, что отмеченные в настоящем мета-анализе положительные изменения проанализированных биохимических показателей не были связаны с уровнем исходного АД или его изменением на фоне терапии индапамидом ретард (по данным регрессионного анализа). Кроме того, по данным исследования АФИНА, схожие изменения (снижение уровня холестерина в среднем на 0,5 ммоль/л, глюкозы – на 0,2 ммоль/л, креатинина – на 3 мкмоль/л) были отмечены и в группе больных, к терапии которых индапамид ретард не добавлялся [4]. Подобный результат был достигнут и в исследовании МИНОТАВР (продолжительность основной фазы 12 недель) [26]. Существенное снижение уровня холестерина и глюкозы натощак было отмечено как в группе с индапамидом ретард, так и у больных, в отношении которых проводились только немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела [26]. Интересно, что снижение уровня липидов, глюкозы натощак и мочевой кислоты наблюдалось и в открытом российском исследовании с β-адреноблокаторами [45].

Уровень калия плазмы крови – важная физиологическая константа, часто анализируемая при проведении терапии диуретиком. Среди исследований с индапамидом ретард этот показатель в динамике был определен в 14 исследованиях (16 клинических групп; см. *табл. 2*) [3, 4, 9, 15, 17, 20, 23, 24, 27–29, 35–37]. Исходный уровень калия в отечественных и зарубежных исследованиях практически не различался. Средневзвешенная оценка изменения значений этого показателя на фоне терапии свидетельствовала о его небольшом снижении (на 0,09–0,15 ммоль/л), что было отмечено (снижение от 0,10 до 0,40 ммоль/л) по итогам исследований 12 групп больных. В четырех исследованиях изменение уровня калия плазмы на фоне применения индапамида ретард не происходило (динамика показателя не более чем ± 0,05 ммоль/л). Частота случаев гипокалиемии (уровень калия < 3,5 ммоль/л) по данным пяти крупных исследований российских и зарубежных авторов варьировала от 0 до 4,4% [3, 4, 15, 35, 36], частота случаев тяжелой гипокалиемии (< 3,0 ммоль/л) не превышала 0,7% [4, 15, 35]. Следует отметить, что в крупных российских исследованиях уровень калия в динамике определялся лишь у 39% больных. В этой связи можно предположить, что реальная частота случаев гипокалиемии в данных исследованиях может быть недооценена. Однако, по данным исследования АФИНА, больные АГ (21%) с известным значением уровня калия были сопоставимы с остальной группой больных по возрасту, клинико-демографическим характеристикам и особенностям антигипертензивной терапии [неопубликованные данные]. Этот результат дает основание говорить о том, что частота гипокалиемии в исследовании (4,4%) отражает истинную частоту развития такого побочного эффекта. Кроме того, учитывая известные данные о том, что гипокалиемия чаще развивается у женщин [46], вероятно, в общей популяции больных АГ (около половины которых составляют мужчины [39–41]) этот показатель даже ниже. Более того, ранее нами было показано, что добавление индапамида ретард к уже проводимой, но недостаточно эффективной антигипертензивной терапии препаратами других классов сопровождается снижением уровня калия в плазме крови только у больных с исходно высоким уровнем этого показателя (> 4,6 ммоль/л) [5].

Побочные эффекты

Безопасность применения индапамида ретард определяется не только его влиянием на уровень калия и мочевой кислоты, но и возникновением некоторых других ожидаемых и вместе с тем клинически значимых нежелательных явлений. Их частота была оценена в девяти российских исследованиях. Показатель варьировал от 0 до 10,3% (в среднем 5,9%). В зарубежных исследованиях частота нежелательных явлений варьировала от 1,9 до 4,0% (в среднем 3,3%; по сравнению с российскими данными – $p < 0,001$). Обнаруженное разли-

чие связано, главным образом, с высокой частотой нежелательных явлений в исследовании АРГУС (10,3% или около половины всех зарегистрированных случаев в девяти исследованиях, представивших данные о частоте побочных эффектов) [15]. Не исключено, что это связано со включением в исследование больных > 55 лет, для которых вообще характерен высокий риск побочных эффектов, связанных с антигипертензивной терапией. Так, по данным мета-анализа K.Tran и соавт., частота выбывания больных из контролируемых исследований с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком по причине побочных эффектов лечения была не выше, чем в исследованиях с ингибитором АПФ, β-адреноблокатором или блокатором кальциевых каналов. Однако частота столь выраженных побочных эффектов была более чем в 2 раза выше среди пожилых (> 60 лет) больных по сравнению с аналогичным показателем в группе относительно молодых пациентов [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показал, что за последнее десятилетие в России выполнено значительное число исследований, направленных на изучение антигипертензивной эффективности индапамида ретард. Назначение индапамида ретард (монотерапия Арифоном ретард) или его добавление в терапию больных с неконтролируемой АГ сопровождается существенным снижением АД и достижением его целевого уровня в течение 8–24 недель у двух третей пациентов. Этот результат сопоставим с данными зарубежных исследований с аналогичным дизайном. Наиболее важным фактором, ассоциированным со снижением АД, является его исходный уровень: чем он выше, тем большего снижения АД следует ожидать в результате лечения. По итогам большинства из проведенных исследований с индапамидом ретард было отмечено снижение уровня общего холестерина и глюкозы натощак, а в некоторых – снижение уровня креатинина и мочевой кислоты. На фоне терапии индапамидом ретард отмечается небольшое снижение уровня калия плазмы крови, хотя тяжелая гипокалиемия регистрируется лишь в единичных случаях. Частота нежелательных явлений, связанных с терапией, включавшей индапамид ретард, невысока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обзор аптечных продаж мочегонных препаратов. Московские аптеки 2007; 2(158). Доступно на: http://www.mosapteki.ru/
2. 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.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Пути улучшения контроля артериальной гипертонии. Основные результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Клиническая фармакология и терапия 2007; 16(2): 40–6.
4. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертония у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2009; 4(1): 5–17.
5. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Сравнительный анализ эффективности диуретиков в терапии артериальной гипертонии у женщин. Результаты исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2009; 4(2): 5–16.
6. 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.
7. 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.
8. 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): 19–26.
9. Якушин С.С., Сазонова Н.С., Зайцева Н.В. и др. Изучение эффективности и переносимости индапамида-ретард (Арифона-ретард) у больных гипертонической болезнью. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9(5): 34–6.
10. 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.
11. Kuo S.W., Pei-Dee, Hung Y.J, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2003; 16(8): 623–8.

12. Asmar R., Guez D., Malbezin M., et al. Therapeutic benefit of a low dose of indapamide: results of a double-blind against placebo European controlled study. Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88(8): 1083–7.
13. Урбах В.Ю. Биометрические методы. Статистическая обработка опытных данных в биологии, сельском хозяйстве и медицине. М.: Наука, 1964; 416.
14. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. Эффективность 12-недельной монотерапии арифоном-ретард у больных изолированной систолической гипертонией. Терапевтический архив 2002; 1: 55–8.
15. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н. и др. Эффективность и переносимость индапамида при лечении артериальной гипертонии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2002; 42(7): 25–35.
16. Афаунов Р.Х., Конради А.О. Влияние длительной терапии индапамидом-ретард на показатели липидного спектра и уровень артериального давления у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2002; 8(1): 24–6.
17. Иваненко В.В., Семенова Н.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние индапамида ретард на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертонией. Артериальная гипертензия 2003; 9(5): 167–71.
18. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Алиева А.М. и др. Результаты монотерапии ретардной формой индапамида пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка. Кардиология 2003; 43(1): 47–50.
19. Белоконь Т.В., Борисова Н.В., Захарова О.Н. Оценка влияния длительной терапии Арифоном-ретард на суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердца у больных артериальной гипертензией. Материалы 5-го Российского научного форума «Кардиология 2003». М.: Авиаиздат, 2003; 23.
20. Буланова И.Б. Суточный уровень артериального давления, морфофункциональные показатели миокарда, качество жизни у больных артериальной гипертонией при длительной терапии пролонгированным индапамидом. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Тула, 2003; 24.
21. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Артериальная гипертензия 2004; 10(1): 53–6.
22. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Менопаузальный метаболический синдром после гистерэктомии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(6): 76–81.
23. Марченко И.В., Челяби Т.А., Брель У.А., Недогода С.В. Эффективность арифона ретард у больных гипертонической болезнью пожилого и очень пожилого возраста. Артериальная гипертензия 2005; 11(2): 98–102.
24. Кобалава Ж.Д., Соколова М.А., Тигай Ж.Г. Эффективность и переносимость индапамида ретард у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от солечувствительности. Клиническая фармакология и терапия 2006; 15(2): 59–61.
25. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата ИНДАП в сравнении с препаратами АРИФОН и АРИФОН ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. Российский кардиологический журнал 2006; 2: 73–7.
26. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард В лечении артериальной гипертонии). Consilium medicum 2006; 8(11): 11–5.
27. Живилова Л.А. Метаболические и сосудистые эффекты индапамида ретард и гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Омск, 2006; 24.
28. Марченко И.В., Чаляби Т.А., Недогода С.В. Возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с артериальной гипертензией группы высокого риска при лечении арифоном ретард. Сердце 2006; 5(3): 123–5.
29. Туркасова Е.Ю. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в г. Томске и Томской области и клинико-фармакоэкономический анализ краткосрочной монотерапии гипертонической болезни 1–2-й степени препаратами индапамида. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Томск, 2007; 33.

30. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифичного воспаления у больных гипертонической болезнью. Терапевтический архив 2007; 79(12): 18–25.
31. Берая М.М. Гемодинамические и органопротективные эффекты спираприла у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии и гипертрофией миокарда левого желудочка. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М, 2007; 25.
32. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2007; 47(4): 45–50.
33. Маркова М.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Динамика показателей артериального давления и ригидности артерий у больных старше 75 лет на фоне монотерапии индапамидом ретард. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 234.
34. Жертовская Т.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П. и др. Влияние терапии арифоном-ретард на состояние центральной гемодинамики у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы. V Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертензия и ее осложнения». Волгоград, 2009; 40.
35. Piotrowski W., Włodarczyk P., Jasiński B., Rywik S. Efficacy and acceptability of the indapamide SR 1,5 mg (Tertensif SR) in patients above 55 years of age with isolated systolic hypertension – the STIP Study. Arterial Hypertension (Poland) 2001; 5(4): 245–54.
36. Głuszek J., Tykarski A., Duda R., Żołyniak B. Efficacy and tolerance of the indapamide (Tertensif SR) in patients with mild to moderate arterial hypertension. Arterial Hypertension (Poland) 2004; 8(5): 327–37.
37. Sierra Benito C., Coca Payeras A. Utilidad de indapamida retard en el tratamiento de la hipertensión arterial en población anciana de riesgo. Estudio RETARD. Rev Clin Esp 2005; 205(10): 478–83.
38. Akram J., Sheikh U.E., Mahmood M., Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. Curr Med Res Opin 2007; 23(12): 2929–36.
39. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M., et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. Hypertension 2008; 52(5): 818–27.
40. Turnbull F., Woodward M., Neal B., et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J 2008; 29(21): 2669–80.
41. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2003–2004 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М., 2005; 144.
42. Nixon R.M., Müller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. Int J Clin Pract 2009; 63(5): 766–75.
43. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362(9395): 1527–35.
44. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363(9426): 2049–51.
45. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 1: 23–7.
46. Toner J.M., Ramsay L.E. Thiazide induced hypokalaemia; prevalence higher in women. Br J Clin Pharmacol 1984; 18(3): 449–52.
47. Tran K., Ho C., Noorani H.Z., et al. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation. Health Technology Assessment (HTA) Database, 2007. Доступно на: http://cadth.ca

Исследование ЭФФЕКТ: оценка ЭФФективности и бЕзопасности применения Лористы в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной Клинической пракТики

В настоящее время для терапии артериальной гипертензии (АГ) рекомендованы шесть классов препаратов. Антагонисты рецепторов ангиотензина II относят к препаратам первой линии в лечении АГ. Это обусловлено не только их высокой антигипертензивной эффективностью, но и возможностью предотвращать или замедлять поражение органов-мишеней и снижать риск неблагоприятных исходов, в том числе и смертельных. В качестве примера использования АРА II в статье приведены результаты недавно завершившегося исследования ЭФФЕКТ (оценка ЭФФективности и бЕзопасности применения Лозартана [Лориста, КРКА] в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной Клинической пракТики). В исследовании, продолжительностью 4 недели, приняли участие врачи амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений России. Было показано, что лозартан является эффективным и безопасным средством терапии пациентов с мягкой и умеренной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антагонисты рецепторов ангиотензина II, лечение.

At the present times, six classes of medications are recommended for the treatment of arterial hypertension (AH). Angiotensin II receptors blockers are the drugs of the first line in treatment of AH. It's conditioned not only by its high antihypertensive activity, but by the opportunity to prevent and slow down the lesion of target organs and to reduce the risk of unfavorable outcomes, including deaths. As an example of angiotensin II blockers use authors describe the results of recent trial EFFECT (evaluation of EFFectiveness and safEty of losartan in treatment of mild and moderate arterial hypertension in conditions of real Clinical practice). The trial was performed during 4 weeks in outpatient clinics of Russia. It was shown that losartan is effective and safe medication for a treatment of mild and moderate AH.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptors blockers, treatment.

О.М.Драпкина, Е.В.Козлова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Драпкина Оксана Михайловна, *д.м.н., проф., заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ММА им. И.М.Сеченова*

Адрес: *119992 Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1*

Артериальная гипертензия (АГ) – недуг, который поражает человечество на протяжении многих столетий. Если в прежние века АГ встречалась не так часто, то с развитием цивилизации частота эссенциальной гипертензии значительно возросла. За последние 150 лет этот процесс резко ускорился. АГ, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, психосоматические состояния – в основе этих заболеваний лежат новые патогенные факторы, и поэтому в процессе эволюции у человека не сформировались эффективные механизмы адаптации. Отсутствие данных механизмов и обуславливает индивидуальные особенности течения заболевания у различных людей [1].

В настоящее время во всем мире более 25% взрослого населения страдают от АГ, в Российской Федерации – это более 40 млн. человек с данным недугом. Мужчины болеют несколько чаще женщин, сельские жители – в 4–5 раз реже, чем жители крупных городов. Представители негроидной расы заболевают в 2 раза чаще, и прогноз болезни у них гораздо хуже. Обычно повышение давления диагностируется после 35 лет, прогрессирует до 60 лет, после чего стойко стабилизируется на повышенных цифрах [1]. Но в современном мире АГ «молодеет». В 5–10% всех случаев причиной повышения артериального давления (АД) являются симптоматические гипертензии, остальные случаи связаны с эссенциальной АГ. Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти во всех индустриально развитых странах мира. В России смертность пациентов с АГ в возрасте 35–65 лет в 2 раза выше, чем в Западной Европе [2].

Факторы риска АГ хорошо известны. В настоящее время раскрыто множество генетических аномалий, способствующих развитию этого заболевания: мутации ангиотензинового гена, альдостеронсинтетазы, b-субъедини-

цы амилоридчувствительных натриевых каналов почечного эпителия, а также масса локусов так называемой предрасположенности к развитию АГ. Известно, что в США частота заболевания эссенциальной гипертензией выше среди афроамериканцев, чем среди азиатов или европейцев. Кроме того, риск заболеть АГ выше у людей, имеющих одного или обоих родителей, страдающих гипертензией [3]. Важным фактором риска является и курение. Известно, что уже через 5 минут после выкуренной сигареты может отмечаться подъем АД более чем на 30 мм рт. ст.

АГ является не только заболеванием сердечно-сосудистой системы, но она также является фактором, который утяжеляет течение многих заболеваний. Во Фрамингемском исследовании был выявлен рост риска летальной ишемической болезни сердца при повышении АД. При этом более значимая роль отводилась систолическому АД для развития всех проявлений ишемической болезни сердца, таких как стенокардия, инфаркт миокарда и внезапная смерть [4].

«Не подлежит сомнению, что гипертоническая болезнь излечима, во всяком случае, в первых фазах ее. Поэтому первым и важнейшим условием успешной профилактики и лечения гипертонической болезни следует признать ее выявление в ранних стадиях развития», – так писал Георгий Федорович Ланг более полувека назад.

АГ требует обязательного и непрерывного лечения. Проведенные исследования в Российской Федерации свидетельствуют о сохраняющейся устойчивой тенденции к высокой распространенности АГ. Несмотря на увеличение доли осведомленных (более 70%) и охваченных лечением (более 50%) пациентов с АГ, эффективность терапии заболевания, определяемая по достижению целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.) составляет всего 21,5%. Причин этого множество: бессимптомное течение заболевания, анозогнозический тип отношения к болезни и эффективности ее терапии, низкая приверженность больных к лечению. Плохая переносимость препаратов, сложный или нерациональный режим их назначения являются наиболее частой причиной отказа от лечения в течение первого года терапии [5].

Воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) занимает важное место в лечении АГ. В 90-х годах прошлого столетия были открыты специфические рецепторы, через которые ангиотензин (АТ) II реализует свои эффекты. Это привело к созданию нового класса препаратов, блокирующих данные рецепторы, и это были антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) II. В лечении АГ им придавали второстепенное значение, в основном их применяли при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [6].

Действие ингибиторов АПФ не является специфичным. Оно опосредуется через АПФ, который, с одной стороны, блокирует образование АТ II, а с другой – представляет собой кининазу, играющую ключевую роль в кининовой системе. В результате блокируется разрушение брадикинина и увеличивается высвобождение вазодилатирующих простагландинов (ПГЕ, ПГI) и оксида азота (NO) – модулятора эндотелиальной функции. Именно с этим механизмом действия ингибиторов АПФ и связано развитие их наиболее значимых побочных эффектов – кашля, сыпи, ангионевротического отека,

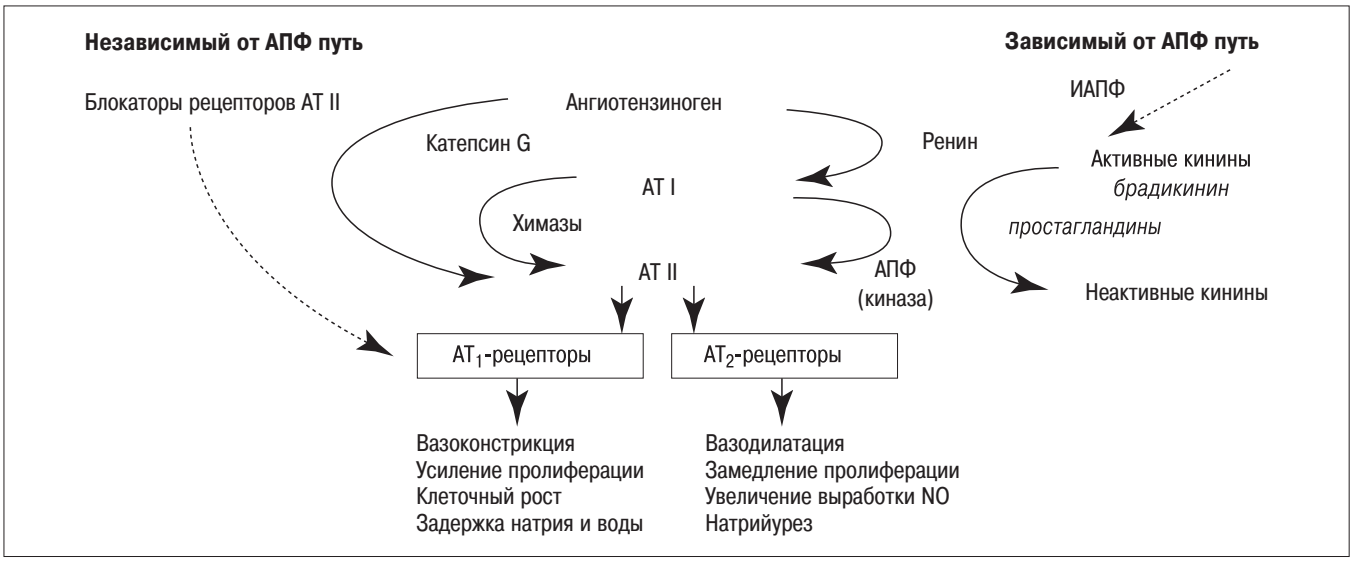


Рисунок 1. Механизмы антигипертензивного действия ИАПФ и АРА II

чрезмерной вазодилатации и резкого снижения АД. АРА II обладают специфичным действием и блокируют только биологические эффекты АТ II, не вмешиваясь в кининовую систему, что улучшает их переносимость (*рис. 1*).

В настоящее время наиболее хорошо изучены два типа рецепторов к АТ II, выполняющих разные функции – AT_1-тип и AT_2-тип.

AT_1-рецепторы локализованы в сосудистой стенке, надпочечниках, печени. Именно через них реализуются неблагоприятные эффекты АТ II:

- вазоконстрикция;
- секреция альдостерона, вазопрессина, норадреналина;
- задержка жидкости;
- пролиферация гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов;
- активация симпатоадреналовой системы;
- механизм отрицательной «обратной связи» РААС – образование ренина.

AT_2-рецепторы также широко представлены в организме: ЦНС, эндотелий сосудов, надпочечники, органы репродукции (яичники, матка). AT_2-рецепторы опосредуют:

- процессы вазодилатации;
- процессы заживления, репарации и регенерации;
- антипролиферативное действие;
- дифференцировку и развитие эмбриональных тканей.

Экспрессия AT_2-рецепторов в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и необходимости репаративных процессов.

Ингибиторы АПФ, блокируя образование АТ II, устраняют эффекты стимуляции как AT_1-, так и AT_2-рецепторов, блокируя не только «вредные», но и потенциально «полезные» эффекты АТ II, опосредованные через AT_2-рецепторы. АРА II обладают селективностью действия только по отношению к AT_1-типу рецепторов и тем самым блокируют «вредные» эффекты АТ II, а благодаря увеличению уровня АТ II и других продуктов деградации АТ (АТ III, АТ IV, АТ1-7), вследствие блокирования механизма отрицательной «обратной» связи, способствуют стимуляции AT_2-рецепторов (см. *табл.*) [7].

Классификация АРА II

Первой «ласточкой» препаратов класса АРА II был саралазин – неселективный препарат, не получивший широкого клинического применения из-за короткого периода действия в организме и необходимости внутривенного введения. В 1988 г. был синтезирован лозартан (активный метаболит – EXP3174) – первый представитель данного класса, эффективный при приеме внутрь.

Все препараты АРА II можно классифицировать как:

- **пептидные** – саралазин, не нашедший широкого клинического применения из-за быстрого распада в организме и внутривенного способа введения;
- **непептидные** – современные АРА II.

В свою очередь непептидные АРА II по химическому строению делятся на четыре группы:

- **бифениловые производные тетразола** – лозартан, кандесартан, ирбесартан;
- **небифениловые производные тетразола** – телмисартан;
- **небифениловые нететразолы** – эпросартан;
- **негетероциклические производные** – валсартан.

АРА II могут быть:

- **фармакологически активными** – телмисартан, ирбесартан, эпросартан;
- **пролекарствами** – лозартан, кандесартан;

Таблица

Основные эффекты, связанные со стимуляцией рецепторов АТ II

AT_1-рецепторы	AT_2-рецепторы
• Вазоконстрикция • Повышение внутриклубочкового давления вследствие констрикции эфферентных артериол • Стимуляция секреции альдостерона и кортизола • Гипертрофия кардиомиоцитов • Развитие миокардиофиброза • Пролиферация эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки • Пролиферация мезангия почечных клубочков	• Вазодилатация • Высвобождение оксида азота (NO) и простациклина • Натрийуретическое действие • Торможение активности коллагеназы • Торможение пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов и другие антипролиферативные эффекты • Стимуляция апоптоза

● **гидрофильными** – лозартан является самым гидрофильным препаратом;

● **липофильными** – телмисартан – наиболее липофильным препаратом.

Липофильность антагонистов AT_1-рецепторов определяет их фармакокинетику.

АРА II отличаются высокой степенью селективности к AT_1-рецепторам по отношению к AT_2-рецепторам (показатель AT_1-селективности составляет 10 000–30 000 : 1).

Фармакологически антагонисты АТ II рецепторов различаются по силе связывания с рецепторами (аффинность) и характеру связи (конкурентный или неконкурентный). Первый антагонист AT_1-рецепторов лозартан характеризуется самой небольшой силой связывания с AT_1-рецепторами, его активный метаболит в 10 раз сильнее. Новые антагонисты AT_1-рецепторов отличаются более чем в 10 раз большей аффинностью, что характеризуется более выраженным клиническим эффектом. Различия по силе связывания с рецепторами влияют и на прочность связи, что определяет продолжительность действия. Так, у лозартана длительность действия наименьшая и составляет около 12 ч, у валсартана – около 24 ч, у телмисартана – более 24 ч.

Подавляющее большинство антагонистов AT_1-рецепторов являются неконкурентными антагонистами АТ II, что в сочетании с высокой аффинностью делает их фармакологическую кинетику необратимой (например, ирбесартан, кандесартан, телмисартан). Лозартан – слабый конкурентный антагонист, но, благодаря наличию активного метаболита – неконкурентного антагониста, также относится к группе неконкурентных антагонистов. Эпросартан – единственный конкурентный антагонист, действие которого преодолимо высокими концентрациями АТ II [8].

Фармакодинамика

Антагонисты AT_1-рецепторов воздействуют на РААС и симпатоадреналовую систему, блокируют опосредуемые через AT_1-рецепторы сосудов и надпочечников эффекты АТ II:

● артериолярную вазоконстрикцию;

● задержку натрия и воды;

● ремоделирование сосудистой стенки и миокарда.

Кроме того, препараты взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель и тем самым предотвращает симпатическую вазоконстрикцию. В результате антагонисты AT_1-рецепторов приводят к системной вазодилатации и снижению общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения числа сердечных сокращений, натрийуретическому и диуретическому эффектам, оказывают антипролиферативное действие, тем самым обуславливают:

● кардиопротективный эффект – регресс гипертрофии и гиперплазии миокарда и мускулатуры сосудистой стенки;

● улучшение эндотелиальной функции сосудов;

● ренопротективный эффект.

Механизм гипотензивного действия антагонистов AT_1-рецепторов складывается из:

● устранения вазоконстрикции, вызванной АТ II;

● снижения тонуса симпатоадреналовой системы;

● натрийуретического действия.

Почти все эти препараты проявляют гипотензивный эффект при однократном приеме в сутки и обеспечивают контроль АД на протяжении 24 часов.

В исследованиях было показано, что накопление брадикинина в результате действия ингибиторов АПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол. Это может стать причиной снижения интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации при лечении больных ингибиторами АПФ, что является нежелательным. У антагонистов AT_1-рецепторов влияние на уровень брадикинина отсутствует [9].

Важные отличия фармакодинамических эффектов антагонистов AT_1-рецепторов от эффектов ингибиторов АПФ:

● более полное блокирование неблагоприятных эффектов АТ II;

● усиление влияния АТ II на AT_2-рецепторов, что дополняет вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты;

● более мягкое влияние на почечную гемодинамику;

● отсутствие нежелательных эффектов, связанных с активацией кининовой системы.

По фармакокинетическим характеристикам антагонисты AT_1-рецепторов различаются по биодоступности, периоду полувыведения (T1/2), метаболизму. Изучение клинического значения этих различий продолжается.

Первые антагонисты AT_1-рецепторов характеризовались низкой и вариабельной биодоступностью (10–35%). Напротив, современные препараты отличаются более высокой и стабильной био-

доступностью (50–80%). После приема внутрь максимальная плазменная концентрация (T_{max}) достигается через 2 ч; при длительном регулярном применении стационарная концентрация ($C_{steady\ state}$) устанавливается через 5–7 дней.

Антагонисты AT_1-рецепторов отличаются высокой степенью связывания с белками плазмы (более 90%), преимущественно с альбуминами, частично с α_1-кислым гликопротеином, гамма-глобулином и липопротеинами. Однако высокий уровень связи с белком не ограничивает плазменный клиренс и объем распределения препаратов, а потенциальный риск взаимодействия на уровне белковой связи является низким [10–12].

Объем распределения (V_d) антагонистов AT_1-рецепторов различается в соответствии с их липофильностью: самый большой имеет телмисартан, что характеризует быструю мембранную проницаемость и высокое тканевое распределение.

Все антагонисты AT_1-рецепторов имеют продолжительный период полувыведения (T1/2) – от 9 до 24 ч. Однако этот параметр лишь приблизительно отражает продолжительность действия данных препаратов: их фармакодинамический T1/2 превышает фармакокинетический. На продолжительность действия влияют также характер и сила взаимодействия с рецепторами. Благодаря этим особенностям кратность назначения антагонистов AT_1-рецепторов составляет 1 раз в сутки. У пожилых больных часто наблюдается увеличение биодоступности, приводящее к удвоению максимальной плазменной концентрации, и замедление скорости всасывания, ведущее к увеличению T_{max} и T1/2. Вместе с тем, учитывая широту терапевтического индекса антагонистов AT_1-рецепторов, нет необходимости в снижении их доз у пожилых лиц.

Антагонисты AT_1-рецепторов отличаются от ингибиторов АПФ путями элиминации, что имеет клиническое значение. Путь их элиминации преимущественно внепочечный: более 70% дозы элиминирует через желчь и менее 30% – почками. Антагонисты AT_1-рецепторов подвергаются частичному метаболизму в печени (< 20%), их экскреция происходит преимущественно в активном виде. Метаболизм осуществляется глюкуронилтрансферазой или микросомальной системой печени с участием цитохрома P450. Последний участвует в метаболизме лозартана, ирбесартана и кандесартана, что является причиной лекарственных взаимодействий с другими препаратами [13].

В течение последнего десятилетия неоднократно предпринимались попытки сравнения эффективности гипотензивных препаратов. В крупномасштабном исследовании ALLHAT было показано, что α_1-адреноблокаторы уступают диуретикам по способности предупреждать сердечно-сосудистые осложнения АГ и, следовательно, не должны рассматриваться в качестве средств первой линии в лечении этого заболевания. В исследовании LIFE было впервые показано, что АРА II (лозартан) превосходит β-адреноблокатор (атенолол) по способности предупреждать развитие сердечно-сосудистых заболеваний наступление случаев смерти у больных АГ. Эксперты ВОЗ и Международного общества по изучению АГ рекомендовали сартаны в качестве препаратов первого ряда для лечения АГ [14–17].

В исследовании RENAAL было доказано, что частота развития терминальной хронической почечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа на 28% ниже в группе, принимающей лозартан по сравнению с плацебо. Данное свойство характерно для всей группы АРА II [18].

Исследование Val-HeFT показало, что добавление к терапии больных хронической сердечной недостаточностью (ингибиторы АПФ получали > 90% больных, β-адреноблокаторы – 30%) вальсартана по сравнению с плацебо привело к снижению числа госпитализаций по поводу утяжеления течения заболевания, улучшению качества жизни и уменьшению выраженности объективной симптоматики (одышки, хрипов в легких и т.д.) [19].

Клинические исследования продемонстрировали, что на фоне терапии лозартаном нормализуется функция эндотелия, улучшается эндотелийзависимая вазодилатация артерий за счет увеличения синтеза оксида азота. Блокируя AT_1-рецепторы, АРА II снижают продукцию супероксидных радикалов, которые повреждают эндотелий. Стимулируя AT_2-рецепторы, эти препараты повышают локальный синтез NO. Этим объясняется маловажное достоинство АРА II – благоприятное влияние на половую функцию. На сегодняшний день убедительно доказано, что распространенность сексуальных проблем у мужчин с нелеченой АГ значительно выше, чем у мужчин с нормальными величинами АД. Риск сексуальной дисфункции возрастает на фоне лечения диуретиками, центральными симпатолитиками (метилдофа, клонидин) и β-адреноблокаторами (в особенности неселективными). В сравнительном исследовании показано, что АРА II (вальсартан и лозартан) не вызывают ухудшения сексуальной функции в отличие от препаратов β-адреноблокаторами сравнения [20].

При отсутствии лечения АГ гиперурикемия наблюдается у 25–50% больных. Этот фактор риска

независимо и значимо ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией и общей смертностью. Лозартан является единственным АРА II, обладающим умеренной урикозурической активностью [21–23].

Таким образом, АРА II применяются у больных АГ при наличии:

- ишемической болезни сердца;
- сахарного диабета;
- признаков нарушения функции почек, микроальбуминурии;
- хронической сердечной недостаточности/дисфункции левого желудочка;
- признаков гипертрофии миокарда левого желудочка;
- метаболического синдрома.

Антагонисты AT_1-рецепторов обладают благоприятным профилем побочных эффектов, близким к плацебо. Препараты этого класса не влияют на метаболизм кининов, поэтому не приводят к появлению кашля, связанного с влиянием брадикинина на легкие, который является серьезной проблемой при использовании ингибиторов АПФ. Частота развития кашля в плацебоконтролируемых клинических исследованиях антагонистов AT_1-рецепторов составляет от 1% (валсартан, эпросартан, телмисартан) до 4,6% (лозартан, ирбесартан, кандесартан). Частота других побочных эффектов, потенциально связанных с активностью кининовой системы (ангионевротический отек, сыпь), не превышает 1%.

Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотония, обмороки), возникающий при приеме ингибиторов АПФ и обусловленный резким гемодинамическим эффектом, у антагонистов AT_1-рецепторов менее выражен: гипотония регистрируется менее чем у 1% больных.

В отличие от ингибиторов АПФ антагонисты AT_1-рецепторов не приводят к клинически значимой задержке калия (частота развития гиперкалиемии <1,5%). Антагонисты AT_1-рецепторов имеют нейтральный метаболический профиль: не влияют на метаболизм липидов и углеводов. В отношении этих препаратов не отмечен синдром отмены [24, 25].

В качестве примера использования АРА II в широкой практике можно привести результаты недавно завершившегося исследования **ЭФФЕКТ** (оценка ЭФФективности и бЕзопасности применения Лозартана (Лориста, КРКА) в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной Клинической пракТики). Научный руководитель исследования: д.м.н., проф. Драпкина О.М.

В исследовании была проанализирована эффективность и безопасность лозартана в терапии больных с мягкой и умеренной АГ при его применении на протяжении четырех недель. В исследовании приняли участие врачи амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений России.

В исследование ЭФФЕКТ были включены 7 959 человек, из них 59% женщин. Средний возраст пациентов составил 56,8 ± 2,6 лет. АГ I степени (мягкая) во время первого визита была диагностирована у 27% пациентов, II степени (умеренная) – у 73% больных. При этом среднее САД составило 162,3 ± ± 2,4 мм рт. ст., среднее ДАД – 94,2 ± 1,3 мм рт. ст.

Впервые на прием к врачу пришло 4 377 (55%) пациентов. Среди всех пациентов у 3 661 (46%) АГ сочеталась с другими заболеваниями (*рис. 2*). Средняя доза лозартана, назначаемого в исследовании, составила 50,5 мг.

В течение всего периода наблюдения (четыре недели) отмечалось статистически значимое снижение как систолического (до 135,7 ± 3,4 или в среднем на 26,5 мм рт. ст.), так и диастолического (до 81,2 ± 3,2 или на 13,0 мм рт. ст.) АД (*рис. 3*).

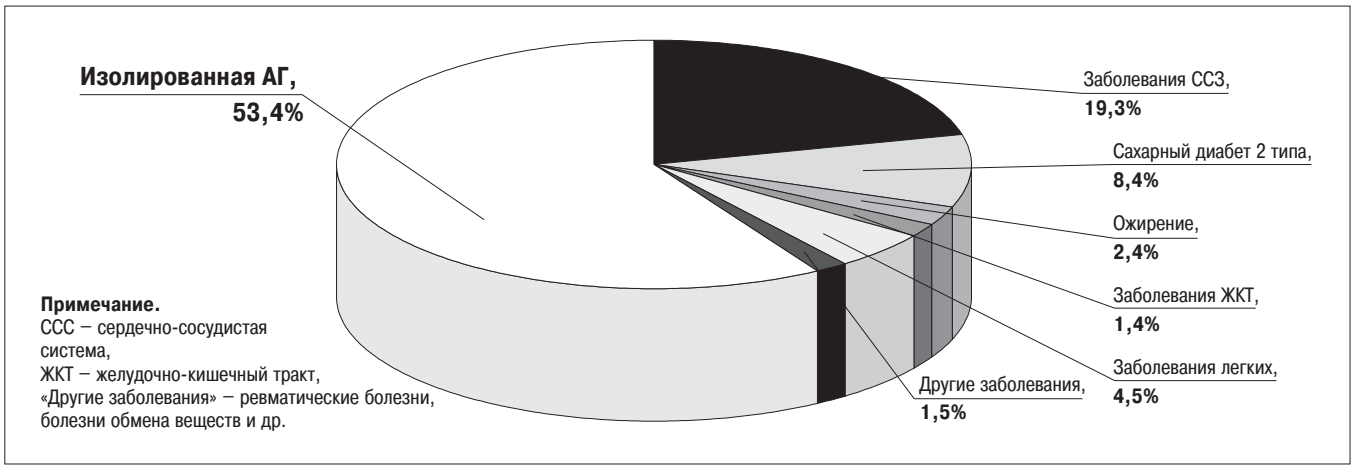


Рисунок 2. Распределение сочетанных заболеваний по нозологиям

Оценка клинической эффективности проводилась по двум параметрам: значению АД при завершении исследования и развитию побочных эффектов. Результаты оценивались как:

1) **отличные** – уровень АД ≤140/90 мм рт. ст. без побочных явлений;

2) **очень хорошие** – уровень АД составил ≤140/90 мм рт. ст. с незначительными побочными эффектами;

3) **хорошие** – если систолическое АД снижалось как минимум на 10 мм рт. ст., а диастолическое – по крайней мере на 5 мм рт. ст. без побочных явлений;

4) **удовлетворительные** – АД ≤140/90 мм рт. ст. или систолическое АД снизилось, по крайней мере, на 10 мм рт. ст., а диастолическое – на 5 мм рт. ст., но было отмечено развитие умеренных побочных явлений, не приводящих к отмене препарата; либо изменение только систолического АД, по крайней мере, на 10 мм рт. ст. или только диастолического АД, по крайней мере, на 5 мм рт. ст. без побочных явлений.

5) **неудовлетворительные** – АД ≤140 и 90 мм рт. ст., но отмечено развитие побочных явлений, ведущих к прекращению лечения; либо систолическое АД снижается менее чем на 10 мм рт. ст., и диастолическое – менее чем на 5 мм рт. ст.; либо есть проявление выраженного побочного явления, ведущего к отмене терапии.

В целом к концу исследования «хорошая – отличная» общая клиническая эффективность была отмечена врачами более чем у 90% больных; «удовлетворительная» – у 6,6; неудовлетворительная – в 0,4% случаев (*рис. 4*)

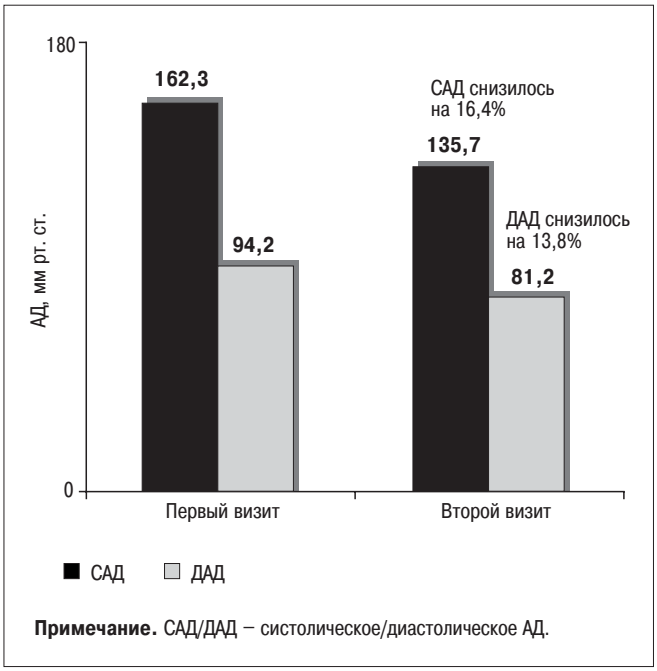


Рисунок 3. Снижение систолического и диастолического АД в ходе исследования

К концу исследования 93% пациентов достигли целевого значения АД (<140/90 мм рт. ст. в общей группе или <130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью и/или макропротеинурией).

Побочные эффекты были отмечены у менее 30 пациентов, что составило 1% всех включенных в исследование больных. Среди нежелательных явлений отмечались:

- головная боль (n = 6);
- головокружение (n = 3);
- астения (n = 2);
- тахикардия (n = 7);
- брадикардия (n = 2);
- боль в животе (n = 1);
- тошнота (n = 6).

Стоит отметить, что вышеуказанные побочные явления купировались самостоятельно, без отмены препарата. Понижение АД отмечалось у троих пациентов, что потребовало уменьшения дозы препарата.

Таким образом, применение лозартана в клинической практике обеспечивает снижение риска развития инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, нефропротекцию у пациентов с сахарным диабетом, снижение числа госпитализаций по поводу утяжеления хронической сердечной недостаточности, улучшение качества жизни пациентов. Важно отметить, что лозартан – единственный из сартанов нейтрализует вызванное тиазидными диуретиками увеличение уровней мочевой кислоты в сыворотке крови. Уровень мо-

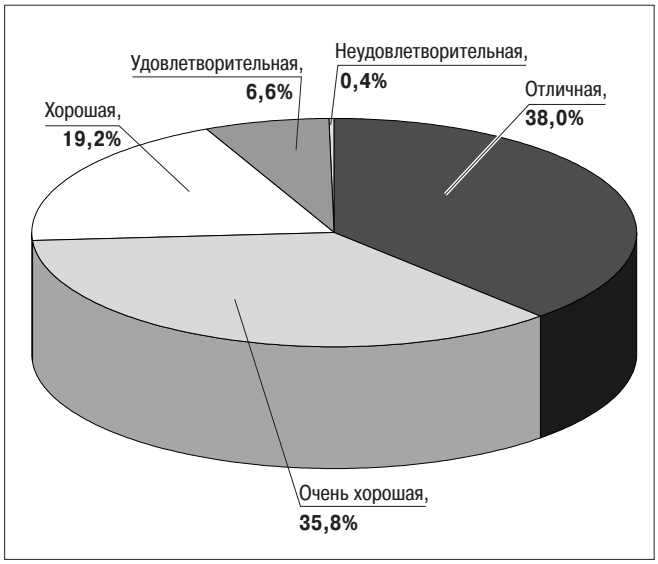


Рисунок 4. Общая клиническая эффективность лозартана (оценка врачей)

чевой кислоты в сыворотке крови является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых причин и коррелирует с развитием нефроангиосклероза. Исследование ЭФФЕКТ доказало эффективность и безопасность применения лозартана (Лориста) у пациентов с мягкой и умеренной АГ в течение четырех недель. Кроме того, остается привлекательной для клиницистов безопасность применения лозартана, что делает препарат незаменимым помощников в борьбе с гипертонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патология. Под редакцией М.А. Пальцева, В.С. Паукова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 322–30.
2. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Комитет ВНОК. Секция артериальной гипертонии. М., 2004.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed, McGraw-Hill, 2008. 9 part.
4. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертонии. М., 2005. 734 с.
5. Драпкина О.М., Козлова Е.В., Мусина Н.П. Роль интерниста в профилактике инсульта. РМЖ 2009; 17(18): 1198–1204.
6. Преображенский Д.В., Пересыпко М.К., Носенко Н.С. и др. Блокаторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов: диапазон органопротективных эффектов. Справочник поликлинического врача 2004; 4(1):8–14.
7. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II. Фарматека 2003; 12: 39–44.
8. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Преимущества антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении АГ у женщин. РМЖ 2008; 21(16): 1462–5.
9. Уильямс Б. Современные клинические испытания гипотензивных препаратов: результаты и противоречия. РМЖ. 2008;16(20):1293–1305.
10. Timmermans P.B., Smith R.D. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates. Eur Heart J 1994; 15: 79–87.
11. Mimran A., Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significans. J Am Soc Nephrol l999; 10: 273–7.
12. Csaika C., Buclin T., Brunner H.R., Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 1–29.
13. De Rosa M.L., Cardace P., Rossi M., et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. J Hum Hypertens 2002; 16(2): 133–40.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
15. 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.
16. Dahlf B., Zanchetti A., Diez J., et al. Effects of losartan and atenolol on the left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. J Hypertens 2002; 20: 1855–64.
17. Papademetriou V., Devereux R.B., Narayan P., et al. Similar effects of isolated systolic hypertension on left ventricular geometry andfunction: the LIFE study. Am J Hypertens 2001; 14(8): 768–74.
18. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H-H., et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. Kidney Int 2004; 65: 2309–20.
19. Caro J., Vidal J., Vicente J., et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. J Med Sci 2001; 321: 336–41.
20. Cohn J., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker val- sartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667–75.
21. Wurzner G., Gerster J.C., Chiolero A., et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. J Hypertens 2001; 19: 1855–60.
22. Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R., et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. Ann Intern Med 1980; 93: 817–21.
23. Fang J., Alderman M.H. Serum uris acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. JAMA. 2000; 283: 2404–10.
24. Soffer B.A., Wright J.T., Pratt H., et al. Effects of losartan on a background of hydrochlortiazide in patients with hypertension. Hypertension 1995; 26: 112–7.
25. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по артериальной гипертонии 2007 г.: блокаторы ангиотензиновых рецепторов усиливают позиции. РМЖ 2008; 15(20): 1434–40.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Наступление менопаузы у большинства женщин ассоциировано с развитием или прогрессированием артериальной гипертонии (АГ), абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии, объединенных в понятие менопаузального метаболического синдрома (МС). Выбор антигипертензивного препарата при МС определяется эффективностью и метаболической нейтральностью фармакотерапии. В связи с этим целью исследования являлось определение эффективности и безопасности антигипертензивной терапии, включающей амлодипин (Тенокс) в монотерапии или в комбинации с карведилолом (Кориол) у женщин с АГ и менопаузальным МС (n = 48). В результате исследования было показано, что монотерапия амлодипином позволила достичь целевых значений артериального давления (АД) у 13 (27%) пациенток. В остальных случаях потребовалось применение комбинации амлодипина и карведилола, которая обеспечила достижение целевого уровня АД у 32 (91%) из 35 женщин. Терапия сопровождалась нормализацией основных показателей суточного мониторирования АД и не оказывала негативного влияния на метаболический профиль периферической крови.

Ключевые слова: женщины, менопауза, артериальная гипертония, метаболический синдром, лечение.

The beginning of a menopause in most women is associated with development or progression of arterial hypertension (AH), abdominal obesity, resistance to insulin and dislipidemia, pooled in menopausal metabolic syndrome (MS). The choice of antihypertensive medication in patients with MS is determined with effectiveness and metabolic neutrality of therapy. In the view of this fact, the objective of a study is evaluation of effectiveness and safety of antihypertensive therapy with amlodipine (Tenox) single and in combination with carvedilol (Coryol) in women with AH and menopausal MS (n = 48). The study showed that monotherapy with amlodipine resulted in achievement of target level of BP in 13 (27%) patients. The other patients needed administration of combination of amlodipine and carvedilol, allowing achievement of target level of BP in 32 (91%) of 35 women. The treatment normalized main indices of daily monitoring of BP and did not affect metabolic profile of peripheral blood.

Key words: women, menopause, arterial hypertension, metabolic syndrome, treatment.

В.В.Скибицкий, А.В.Фендрикова, С.В.Скибицкая, Т.Б.Заболотских, Е.Л.Шухардина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Фендрикова Александра Вадимовна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета*

Адрес: *350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

Наступление менопаузы является рубежным периодом в жизни женщины. Нарушение гормонального равновесия способствует значительному увеличению риска возникновения кардиоваскулярной патологии и ее осложнений [1, 2]. Одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в женской популяции является артериальная гипертония (АГ), распространенность которой существенно увеличивается с возрастом [3–5]. Кроме того, менопауза и сопутствующий ей дефицит эстрогенов и прогестерона способствуют развитию целого комплекса метаболических нарушений: абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, дислипидемии [6]. Тесная взаимосвязь гормональных изменений, повышения артериального давления (АД) и метаболических сдвигов позволила объединить все эти проявления в менопаузальный метаболический синдром (МС) [7, 8].

Врачебная тактика при менопаузальном МС включает мероприятия, направленные на коррекцию инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и дислипидемии. Вместе с тем одним из ключевых факторов улучшения прогноза у женщин в менопаузе является адекватный контроль АД. Выбор антигипертензивного препарата для решения этой задачи определяется патогенетическими механизмами возникновения АГ в менопаузе, а также отсутствием негативного влияния фармакотерапии на углеводный и липидный обмены.

В настоящее время в лечении АГ, в том числе и при наличии МС, наиболее часто используются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Однако одним из эффективных классов антигипертензивных

средств являются дигидропиридиновые антагонисты кальция, и в частности, амлодипин. Во многих крупных клинических рандомизированных исследованиях продемонстрирована эффективность амлодипина у разных категорий больных. Так, в исследовании TOMHS показано, что среди пациентов с АГ наибольшее количество больных, достигших целевого уровня АД на монотерапии, было в группе получавших амлодипин [9]. Согласно результатам исследований ALLHAT и VALUE амлодипин улучшает прогноз у пациентов с АГ и не уступает в этом отношении ингибиторам АПФ, диуретикам и блокаторам рецепторов ангиотензина II [10, 11]. Важным является и доказанное антиатеросклеротическое действие амлодипина. В исследовании PREVENT продемонстрирована возможность замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий при использовании амлодипина, а в исследовании CAMELOT позитивное влияние амлодипина на атеросклеротические изменения коронарных артерий сопровождалось уменьшением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12, 13].

Вместе с тем эффективность монотерапии при АГ, как известно, недостаточно высока, что зачастую требует применения комбинированной антигипертензивной терапии. Одним из рациональных сочетаний является комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и β-адреноблокатора, обеспечивающая аддитивный антигипертензивный эффект [14]. В то же время β-адреноблокатор нивелирует один из возможных побочных эффектов дигидропиридинов – тахикардию. Кроме того, у пациентов с МС одним из механизмов повышения АД является чрезмерная активность симпатоадреналовой системы (САС), которая может успешно подавляться β-адреноблокатором. В то же время известно негативное влияние некоторых β-адреноблокаторов на углеводный и липидный обмены, что лимитирует их применение в клинической практике и, прежде всего, при сахарном диабете и МС. Однако это не относится к некоторым современным препаратам, одним из которых является неселективный $\alpha_1\beta_{1,2}$-адреноблокатор – карведилол. Применение карведилола сопровождается не только снижением активности САС и, в определенной степени, РАС. Благодаря способности препарата блокировать α_1-адренорецепторы обеспечивается его вазодилатирующий эффект и повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Согласно результатам исследования GEMINI применение карведилола у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа не только не оказывает негативного влияния на метаболический профиль, но даже способствует уменьшению инсулинорезистентности [15].

Несмотря на доказанную способность амлодипина и карведилола контролировать АД, улучшать прогноз у различных категорий больных, метаболическую нейтральность, эффективность комбинации амлодипина и карведилола у женщин с АГ и менопаузальным МС практически не изучена.

В связи с этим целью настоящего исследования являлось определение эффективности и безопасности комбинированной антигипертензивной терапии, включающей амлодипин и карведилол, у женщин с АГ и менопаузальным МС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 женщин, средний возраст которых составил 56,0 ± 6,0 лет. Критериями включения являлись:

- наличие менопаузы (два года после прекращения менструального цикла);
- АД (систолическое/диастолическое) ⩾140/90 мм рт. ст.;
- абдоминальное ожирение (окружность талии > 80 см);
- уровень глюкозы натощак ⩾ 6,1 ммоль/л;
- уровень глюкозы после нагрузочного теста в пределах 7,8–11,1 ммоль/л;
- концентрация триглицеридов (ТГ) ⩾ 1,7 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,2 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л;
- наличие информированного согласия больной на участие в исследовании.

В соответствии с Российскими рекомендациями (2007 г., 2009 г.) метаболический синдром диагностировался при наличии абдоминального ожирения и/или дислипидемии и нарушения углеводного обмена [16, 17]. АГ, как дополнительный критерий метаболического синдрома, имела место у всех включенных в исследование женщин.

Пациентки не включались в исследование в случаях отказа от участия в нем, при непереносимости дигидропиридиновых антагонистов кальция в анамнезе, наличии хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, стенокардии напряжения III–IV ФК, инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии на момент включения, инфаркта миокарда или инсульта менее чем за шесть месяцев до включения в исследование, симптоматической АГ, почечной или печеночной недостаточности, наличия в анамнезе сахарного

диабета, тяжелых нарушений ритма и проводимости, заболеваний щитовидной железы с нарушением ее функции, онкологических заболеваний.

До начала исследования всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, трехкратное измерение АД, ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппарата Tonoport V (General Electric, Германия). Кроме того, оценивались основные биохимические параметры крови: уровни креатинина, глюкозы, АСТ, АЛТ, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Обследование повторяли через четыре месяца терапии.

До включения в исследование 19 (40%) пациенток получали антигипертензивную терапию, однако эффективность ее оказалась недостаточной. В связи с этим препараты были отменены на 3–10 суток до начала исследования («отмывочный» период). Согласно дизайну исследования после этого периода больным назначался амлодипин (Тенокс, КРКА) в дозе 10 мг/сутки. Остальные 29 (60%) женщин до начала исследования антигипертензивные препараты не получали, что позволило назначить им амлодипин уже на первом визите. Эффективность терапии оценивали через 3, 6, 8 и 16 недель. При отсутствии достижения целевого уровня АД через три недели от начала исследования к терапии добавляли неселективный $\alpha_1\beta_{1,2}$-адреноблокатор карведилол (Кориол, КРКА) в стартовой дозе 25 мг в сутки. При недостаточной эффективности комбинации амлодипина и карведилола пациенткам назначался третий антигипертензивный препарат – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в дозе 5–40 мг в сутки.

Исходно и через четыре месяца терапии пациентки заполняли специализированный опросник «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» – стандартизированная анкета, созданная на основе опросника The Goeteborg Quality of life Instrument (GQI) [18]. Данный опросник позволяет оценить влияние 15 психоэмоциональных факторов на качество жизни пациентов. Значимость каждого из этих факторов выражалась в баллах от 1 до 5. Наилучшему качеству жизни соответствовало количество баллов 15, наихудшему – 75.

Кроме того, на каждом визите фиксировались нежелательные явления, обусловленные приемом антигипертензивных препаратов.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Гипотезу о равенстве средних проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений. Сравнение частот дискретных признаков проводили с помощью критерия Пирсона χ^2. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование пациенток до включения в исследование позволило диагностировать у 15 женщин (31%) повышение АД 1 степени, у 23 (48%) – 2 степени, у 10 (21%) – 3 степени. До начала терапии средний уровень систолического АД (САД) составил 165,1 ± 16,3 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 101,7 ± 13,9 мм рт. ст. Средняя длительность анамнеза АГ составила 8,9 ± 6,3 лет. Абдоминальное ожирение имелось у всех пациенток (критерий включения), окружность талии в среднем составила 97,6 ± 12,9 см; у подавляющего большинства обследованных регистрировались нарушения углеводного и липидного обменов (*табл. 1*).

Анализ анамнестических данных, результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования выявил значительное число факторов риска у пациенток, включенных в исследование: отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез имел место у подавляющего большинства женщин, у 40% была выявлена дислипидемия, практически все больные указывали на наличие гиподинамии. Кроме того, с высокой частотой выявлялись признаки поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (*табл. 2*). Таким образом, вклю-

Таблица 1

Частота выявления основных критериев метаболического синдрома у обследованных женщин

Критерии метаболического синдрома	Частота, абс. (%)
Абдоминальное ожирение (ОТ > 80 см)	48 (100)
АГ (АД ⩾ 140/90 мм рт. ст.)	48 (100)
Глюкоза натощак ⩾ 6,1 ммоль/л	33 (69)
Глюкоза после нагрузочного теста 7,8–11,1 ммоль/л	27 (56)
ТГ ⩾ 1,7 ммоль/л	41 (85)
ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л	22 (46)
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л	26 (54)

Примечание. ОТ – окружность талии, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Факторы риска	Частота, абс. (%)
Курение	4 (8)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет)	34 (71)
Дислипидемия (ОХС > 6,5 ммоль/л или ХС ЛПНП > 4,0 ммоль/л)	19 (40)
Низкая физическая активность	42 (88)
Повышение фибриногена	6 (13)
Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия миокарда левого желудочка	46 (96)
Признаки атеросклероза периферических артерий	8 (17)
Креатинин 107–124 мкмоль/л	8 (17)
Ассоциированные клинические состояния	
ОНМК в анамнезе	2 (4)
ИБС	2 (4)
ХСН	31 (65)

Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ченные в исследование женщины имели достаточно большое число факторов риска, что позволяет отнести их к категории пациентов высокого риска и требует активной фармакотерапии, направленной, в том числе, на эффективный контроль АД.

Применение амлодипина в виде монотерапии позволило достичь через три недели целевых значений АД < 140/90 мм рт. ст. у 13 (27%) из 48 женщин, все с первой степенью повышения АД в начале исследования. Остальным больным, в соответствии с протоколом, к терапии был добавлен карведилол 25 мг/сутки, что обеспечило достижение целевых значений АД у 32 (91%) из 35 женщин. У 3 (9%) пациенток с АГ 2 и 3 степени через 8 недель лечения уровень АД превышал целевые значения, что явилось основанием для перевода этих больных на трехкомпонентную антигипертензивную терапию.

В целом в группе обследованных женщин применение как монотерапии, так и комбинации препаратов сопровождалось статистически значимым снижением АД к 6-ой неделе лечения и сохранением данной тенденции в течение всего периода наблюдения (*табл. 3*). Следует отметить, что к моменту окончания исследования у всех пациенток регистрировались уровни АД, соответствующие целевым значениям. Существенного изменения ЧСС на фоне терапии не наблюдалось.

Таблица 3

Динамика АД и ЧСС на фоне антигипертензивной терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (n = 48)

Показатель	Исходно	Через 6 недель	Через 16 недель
САД, мм рт. ст.	165,1 ± 16,3	148,2 ± 18,0*	128,5 ± 6,6*
ДАД, мм рт. ст.	101,7 ± 13,9	86,2 ± 14,3*	78,5 ± 6,6*
ЧСС, уд/мин	75,9 ± 7,5	74,2 ± 5,4	72,6 ± 5,4

Примечание. Здесь и далее: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений.

* $p < 0,05$ – по сравнению с исходными значениями.

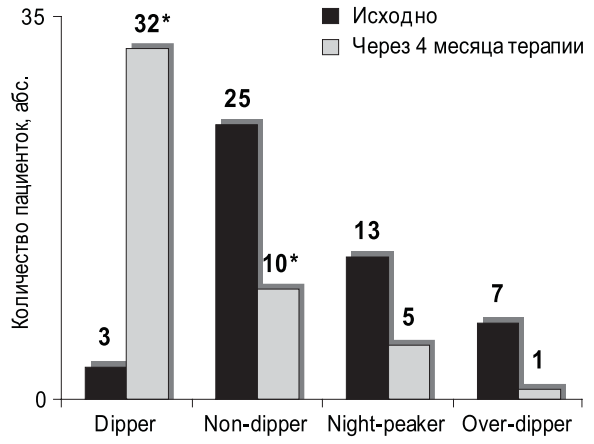
Оценка результатов СМАД исходно и через четыре месяца показала статистически значимое снижение показателей среднесуточных, средненочных и среднедневных значений САД и ДАД на фоне лечения (*табл. 4*). Кроме того, терапия сопровождалась позитивными изменениями соотношения типов суточного профиля АД в исследуемой группе больных (*рис. 1*). Исходно у половины пациенток (52%) был диагностирован профиль non-dipper, у 13 (27%) обследованных – night-peaker, а у 7 (15%) – over-dipper. Нормальный тип суточной кривой dipper определялся лишь у 3 (6%) больных. На фоне лечения отмечалось значимое увеличение числа женщин с профилем dipper и уменьшение

Таблица 4

Динамика некоторых показателей СМАД на фоне антигипертензивной терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (n = 48)

Показатель	Исходно	Через 4 месяца
Среднесуточное АД, мм рт. ст.		
САД	156,1 ± 15,4	129,9 ± 7,1*
ДАД	92,5 ± 6,9	76,4 ± 5,4*
Среднедневное АД		
САД	144,6 ± 20,2	127,9 ± 7,8*
ДАД	91,7 ± 8,9	77,3 ± 7,2*
Средненочное АД		
САД	138,7 ± 25,1	112,7 ± 9,0*
ДАД	82,2 ± 14,3	67,6 ± 6,3*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходными значениями.



Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходным показателем.

Рисунок 1. Типы суточного профиля АД у женщин с менопаузальным МС до и через 4 месяца лечения

количества пациенток с патологическими типами суточной кривой АД.

Вместе с тем представляет интерес анализ динамики АД в группах больных, получавших монотерапию амлодипином и комбинированную антигипертензивную терапию, включавшую амлодипин и карведилол (*табл. 5, 6*). Через четыре месяца в группе монотерапии уровень САД снизился на 17,3%, ДАД – на 18,2%. В группе пациенток, получавших комбинацию антигипертензивных препаратов, к моменту окончания исследования уровень АД снизился на 28,5 и 22,1% соответственно.

Одновременно отмечалась и позитивная динамика вариантов суточного профиля АД как при применении амлодипина, так и при использовании комбинированной терапии (*рис. 2, 3*). Так, у всех женщин, получавших амлодипин, до лечения были выявлены патологические типы суточного профиля АД. Через четыре месяца монотерапии антагонистом кальция наблюдалась нормализация суточного профиля АД у 10 (77%) из 13 больных. В группе па-

Таблица 5

Динамика АД и ЧСС у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом на фоне монотерапии Теноксом (n = 13)

Показатель	Исходно	Через 6 недель	Через 16 недель
САД, мм рт. ст.	151,3 ± 7,5	132,8 ± 4,3*	121,6 ± 3,9*
ДАД, мм рт. ст.	98,3 ± 4,5	84,1 ± 4,2*	80,2 ± 4,6*
ЧСС, уд/мин	74,8 ± 6,8	74,2 ± 5,8	72,2 ± 5,9

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходными значениями.

Таблица 6

Динамика АД и ЧСС у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом на фоне комбинированной терапии, включавшей Тенокс и Кориол (n = 35)

Показатель	Исходно	Через 6 недель	Через 16 недель
САД, мм рт. ст.	151,3 ± 7,5	132,8 ± 4,3*	121,6 ± 3,9*
ДАД, мм рт. ст.	98,3 ± 4,5	84,1 ± 4,2*	80,2 ± 4,6*
ЧСС, уд/мин	74,8 ± 6,8	74,2 ± 5,8	72,2 ± 5,9

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходными значениями.

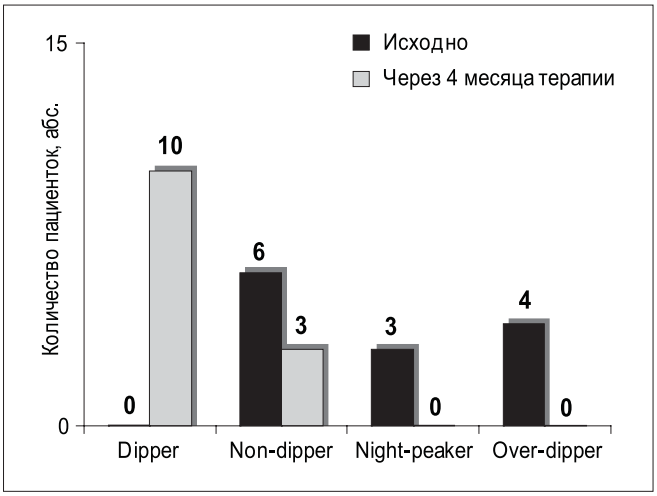
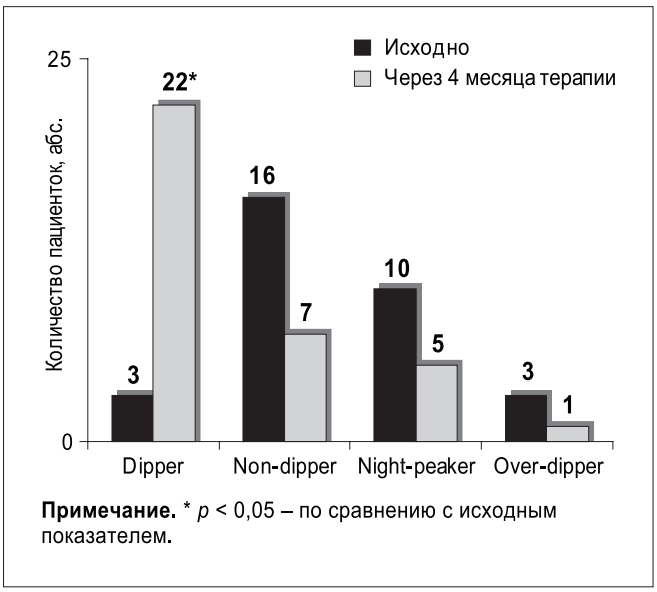


Рисунок 2. Типы суточного профиля АД у женщин с менопаузальным МС до и через 4 месяца лечения Теноксом



Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходным показателем.

Рисунок 3. Типы суточного профиля АД у женщин с менопаузальным МС до и через 4 месяца комбинированной терапии, включавшей Тенокс и Кориол

циенток, получавших комбинированную терапию, нормальный тип суточного профиля АД (dipper) исходно был отмечен лишь у 3 (9%) из 35 женщин. К концу периода наблюдения отмечалось уменьшение числа больных с патологическими типами кривых и статистически значимое увеличение числа женщин с профилем dipper – до 63% (n = 22).

Наличие у всех женщин, включенных в исследование, менопаузального МС требовало оценки метаболической нейтральности используемой терапии (*табл. 7*). Применение амлодипина как в виде монотерапии, так и в комбинации с карведилолом не сопровождалось негативными изменениями углеводного и липидного обменов. Более того, через четыре месяца лечения достоверно снизились уровни глюкозы крови натощак, что можно объяснить фактом соблюдения рекомендованной гипокалорийной диеты частью больных в период исследования, а также возможным позитивным влиянием неселективного $\alpha_1\beta_{1,\ 2}$-адреноблокатора карведилола на углеводный обмен.

Одним из важных факторов, определяющих приверженность терапии, является изменение качества жизни пациентов. На фоне лечения амлодипином и карведилолом статистически значимо уменьшилась суммарная оценка качества жизни, что свидетельствует о его улучшении (*рис. 4*).

За период наблюдения у одной пациентки отмечалось сердцебиение на фоне приема амлодипина, однако это не потребовало отмены препарата. Данной больной в связи с недостаточной эффективностью монотерапии был назначен карведилол, после чего эпизоды сердцебиения не отмечались.

Таблица 7

Биохимические показатели исходно и через 4 месяца терапии

Показатель	Исходно	Через 4 месяца
Креатинин, мкмоль/л	106,5 ± 20,7	118,0 ± 3,9
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 ± 0,4	5,3 ± 0,5*
Глюкоза после нагрузочного теста, ммоль/л	7,6 ± 1,8	6,6 ± 1,1
АСТ, Ед/л	26,3 ± 6,5	21,6 ± 5,0*
АЛТ, Ед/л	26,2 ± 7,3	24,8 ± 7,0
ОХС, ммоль/л	5,9 ±1,0	5,6 ± 0,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,73 ± 0,80	3,57 ± 0,61
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13 ± 0,32	1,23 ± 0,24
ТГ, ммоль/л	1,75 ± 0,25	1,78 ± 0,14

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходными значениями.

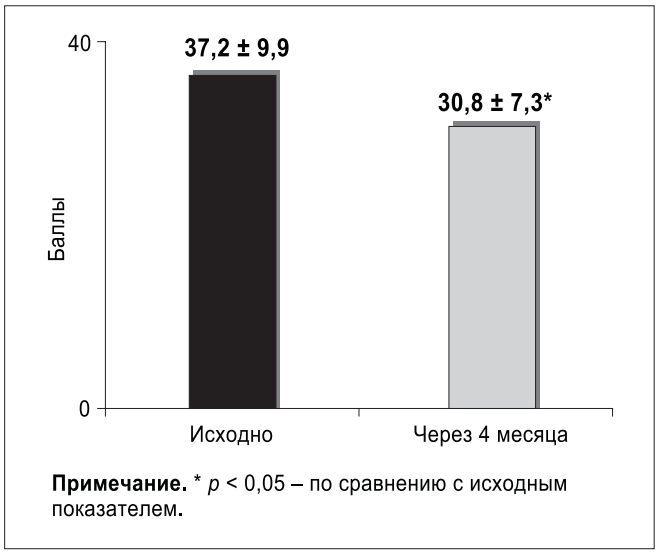


Рисунок 4. Динамика показателей качества жизни пациентов на фоне терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о выраженной антигипертензивной эффективности терапии, включающей амлодипин (Тенокс) и карведилол (Кориол), у пациенток с АГ и менопаузальным МС. Монотерапия амлодипином оказалась эффективной преимущественно у больных с повышением АД 1 степени. В большинстве случаев для достижения целевых значений АД у женщин с МС потребовалось применение комбинации этих препаратов.

Эффективность терапии, включающей дигидропиридиновый антагонист кальция и неселективный $\alpha_1\beta_{1,\ 2}$-адреноблокатор, при менопаузальном МС определяется патогенетическими механизмами развития АГ в менопаузе. Дефицит эстрогенов и прогестерона способствует усилению тока кальция через клеточные мембраны, повышению концентрации кальция в гладкомышечных клетках артериол, что в результате приводит к вазоконстрикции. Следовательно, применение антагонистов кальция в данной ситуации патогенетически обосновано [19]. Кроме того, антагонисты кальция не оказывают негативного влияния на углеводный и липидный обмены, что немаловажно при менопаузальном МС.

Вместе с тем дефицит эстрогенов, возникающий при менопаузальном МС, сопровождается развитием относительной гиперандрогении, которая также способствует возникновению инсулинорезистентности. В свою очередь, инсулинорезистентность и ассоциированная с ней гиперинсулинемия способствуют активации САС и, как следствие, повышению АД и увеличению частоты сердечных сокращений [20]. Применение метаболически

нейтрального неселективного $\alpha_1\beta_{1,\ 2}$-адреноблокатора карведилола сопровождается стабилизацией АД, предотвращением возможной тахикардии, обусловленной в ряде случаев приемом дигидропиридиновых антагонистов кальция, и, как было показано ранее, позитивным влиянием на инсулинорезистентность [15].

Как показали результаты нашего исследования, терапия дигидропиридиновым антагонистом кальция – амлодипином (Тенокс), и неселективным $\alpha_1\beta_{1,\ 2}$-адреноблокатором – карведилолом (Кориол), обеспечивала не только статистически значимое снижение АД, но и нормализацию суточного профиля АД у большинства пациенток. Это, как известно, немаловажно для предотвращения и замедления прогрессирования поражения органов-мишеней, а также для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение указанных препаратов не оказывало неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен, а также сопровождалось улучшением качества жизни больных. Следовательно, как монотерапия амлодипином, так и его комбинация с карведилолом могут быть рекомендованы для коррекции АГ у пациенток с менопаузальным МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М., 2001; 685.
2. Genazzani A.R., Gambacciani M. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International menopause society expert workshop J Climacteric 2000; 3: 233–40.
3. American Heart Association: 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2001.
4. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780–9.
5. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л., Скибицкая С.В. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 21–8.
6. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л., Скибицкая С.В. Особенности кардиоваскулярных и метаболических нарушений у женщин после овариоэктомии. Кардиология 2007; 10: 63–7.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Media Medica, 2004; 163.
8. Баранова Е.И., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе. Артериальная гипертензия 2005; 11(2): 21–5.
9. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J., et al. for the Treatment of Mild Hypertention Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study: final results. JAMA 1993; 270: 713–24.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
11. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2021–31.
12. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation 2000; 102: 1503–10.
13. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–26.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Москва, 2008.
15. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2227–36.
16. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение 2) 2007; 6: 19.
17. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение 2) 2009; 6: 29.
18. Battersby C., Hartley K., Fletcher A.F. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study. J Hum Hypertens 1995; 12 (19): 981–6.
19. Левитская З.И. Артериальная гипертония у женщин в менопаузе. Лечащий врач 2007; 4: 21–4.
20. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин. Коррекция инсулинорезистентности в гинекологической практике. М., 2001.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ФАКТОРЫ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

В исследовании проведена сравнительная оценка особенностей течения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) у женщин и мужчин. Обследовано 60 больных (31 женщина и 29 мужчин). Установлено, что у женщин пароксизмальная ФП развивалась в более позднем возрасте, чем у мужчин. В качестве факторов, способствующих развитию пароксизма ФП, у женщин были отмечены артериальная гипертензия, сахарный диабет, диффузное увеличение щитовидной железы. Пароксизмы ФП возникали у женщин при меньших размерах правого предсердия и более высоких значениях фракции выброса по сравнению с мужчинами (p < 0,05). Выявленные этиологические и структурно-функциональные особенности изменений миокарда у женщин и мужчин ФП могут указывать на наличие гендерных особенностей патогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: женщины, мужчины, фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма.

Presented comparative trial studied peculiarities of a clinical course of paroxysmal atrial fibrillation (AF) in men and women. 60 patients (31 women and 29 men) were observed. It was shown that women developed paroxysmal AF in more elder age than men. The factors, favoring to AF paroxysm in women, are arterial hypertension, diabetes mellitus, and diffusive hyperplasia of thyroid gland. AF paroxysms arose in women with less volume of right atrium and high ejection fraction compared to men (p < 0.05). Discovered etiological, structural and functional peculiarities of myocardial lesions in women and men with AF may estimated as an indication of gender peculiarities of disease's etiology.

Key words: women, men, atrial fibrillation, paroxysmal type.

Л.Я.Корнилов[1], И.Е.Мишина[1], Ю.В.Довгалюк[1], С.Л.Архипова[1], А.А.Гудухин[1], М.В.Березин[2], О.Е.Мазанко[2], Ю.А.Иванцова[2], Б.В.Колосов[2]

[1] Ивановская государственная медицинская академия
[2] Городская клиническая больница №3, Иваново

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Довгалюк Юрий Викторович, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ИвГМА*

Адрес: *153002 Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8*

Наиболее тяжелыми и частыми заболеваниями современных женщин старшего возраста являются сердечно-сосудистые заболевания, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС). Вследствие большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами (в России эта разница составляет около 12 лет, в развитых странах мира – около 6–8 лет) у них выше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними инвалидности и смертности [1]. Дефицит эстрогенов, развивающийся у женщин в пременопаузе, ведет к появлению различных вазомоторных симптомов, урогенитальных расстройств, а в долгосрочной перспективе – к сердечно-сосудистой патологии и остеопорозу. Все эти нарушения и заболевания отрицательно влияют на качество жизни женщин. Среди женщин старше 60 лет смертность от ИБС превышает смертность от рака молочных желез примерно в 6 раз. До настоящего времени не придается должного значения вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в пери- и постменопаузе, когда подверженность развитию этих заболеваний значительно увеличивается [1, 2]. Активный подход к выявлению факторов риска ССЗ и тщательное наблюдение за женщинами в этот период имеют важное значение для их первичной профилактики.

Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) считается одной из наиболее часто встречающихся аритмий, нередко ухудшающей прогноз заболевания [3–5]. Почти у 80% пациентов ФП может быть обусловлена заболеваниями сердца и сосудов (ИБС, артериальная гипертензия, пороки сердца, кардиохирургические вмешательства, миокардиты, кардиомиопатии, WPW-синдром и др.) [6, 7]. Предрасполагающими к развитию ФП являются такие факторы, как растяжение левого предсердия, увеличение «тонуса» парасимпатической нервной системы, нарушение циркадного ритма ЧСС, гипокалиемия, злоупотребление алкоголем, сильное физическое или эмоциональное переутомление [6–8]. В ряде случаев встречаются изолированные (идиопатические) варианты заболевания, в том числе у лиц молодого возраста [3].

Существуют определенные гендерные отличия в генезе и течении пароксизмальной ФП. Так, пароксизмальная ФП выявляется у женщин примерно в 1,5 раза реже, чем у мужчин [3]. У женщин среднего возраста возникновение ФП тесно ассоциировано с величиной артериального давления (АД), особенно систолического АД [9]. D. Poli и соавт. в своих исследованиях выявили у женщин с ФП более высокий риск развития ишемического инсульта на фоне терапии антикоагулянтами по сравнению с мужчинами [10]. Проведение фармакологической кардиоверсии ФП у женщин кордароном сопряжено с более высокой частотой осложнений этой терапии, нежели у мужчин [11]. При этом женщины с пароксизмальной формой ФП реже направляются на абляцию атриовентрикулярного узла, чем мужчины [11]. Таким образом, поиск ранних маркеров (предикторов) развития пароксизмальной формы ФП у женщин и путей снижения риска сердечно-сосудистых осложнений является весьма актуальной задачей.

Целью настоящего исследования являлись уточнение причин, клинических особенностей пароксизмальной формы ФП у женщин в постменопаузе, а также оценка эффективности терапии данного нарушения ритма в условиях терапевтического и кардиологического отделений городской клинической больницы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки обследовано 60 больных (31 женщина и 29 мужчин) с ФП, госпитализированных бригадой скорой помощи в терапевтическое и кардиологическое отделения ГКБ № 3 г. Иваново. Всем больным проводилось традиционное клиническое и лабораторное обследование. Инструментальная диагностика включала снятие ЭКГ в 12 отведениях (на фоне пароксизма ФП и после восстановления синусового ритма) с оценкой ширины и амплитуды зубца Р (во II стандартном отведении). Кроме того, проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате VIVID-3 (GE Ultrasound LTD, Израиль) с определением размеров камер сердца, толщины его стенок, величины фракции выброса, митральной регургитации. Ультразвуковое сканирование щитовидной железы выполнено также с помощью прибора VIVID-3. Увеличение щитовидной железы диагностировали при ее объеме > 18 см^3 у женщин и > 25 см^3 у мужчин.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Гипотезу о равенстве средних в независимых группах проверяли с помощью соответствующего *t*-критерия Стьюдента. Дискретные признаки представлены в виде частоты событий, их сравнение выполнено с помощью критерия Пирсона χ^2. Корреляционный анализ проведен по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины, включенные в исследование, были старше мужчин, средний возраст составил 68,0 ± ± 7,6 и 58,8 ± 9,8 лет соответственно ($p < 0,05$). Средняя продолжительность пароксизма ФП на догоспитальном этапе в группе женщин была равна 1,4 ± 0,8 дня, в группе мужчин – 2,3 ± 3,0 дня. У троих женщин пароксизм ФП был диагностирован впервые. У остальных пациенток наблюдалось рецидивирование пароксизмов ФП с частотой от 3–4 в год до 3–4 в месяц.

При анализе фоновой патологии, способствующей развитию пароксизма ФП (*табл. 1*), выявлено, что более 90% женщин и почти 80% мужчин имели артериальную гипертензию. Примерно в одинаковом проценте случаев как у мужчин, так и у женщин встречались хронические формы ИБС (27 и 29% соответственно). Сахарный диабет 2 типа выявлен у 16% пациенток с ФП и не встречался у мужчин. Почти у 1/4 женщин пароксизм ФП протекал на фоне диффузного увеличения щитовидной железы в состоянии эутиреоза.

Особенности клинической картины при пароксизме ФП отражены в *таблице 2*. Доминирующими жалобами больных обеих групп были сердцебиение и одышка в покое или при незначительной физической нагрузке. Мужчин с ФП чаще беспокоили кардиалгии, женщин – головокружение. Обращает на себя внимание, что среднее значение ЧСС в группе женщин было ниже (111 ± 21 уд/мин), чем в группе мужчин (115 ± 21 уд/мин; $p < 0,05$).

Биохимический анализ крови показал, что в группе женщин с ФП средний уровень холестерина был выше, чем у мужчин (5,2 ± 1,3 и 4,3 ± 0,7 ммоль/л соответственно; $p < 0,05$). Уровень липопротеинов высокой плотности и величина индекса атерогенности в группах сравнения не различались.

Анализ ЭКГ после восстановления синусового ритма показал, что признаки атриомегалии имели место у 86% мужчин и 65% женщин ($p < 0,05$). Причем средняя продолжительность зубца Р в группе

Таблица 1

Сопутствующая патология у больных ФП

Заболевания	Женщины, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)
Стабильная стенокардия	5 (16)	5 (17)
ИМ и/или НС	4 (13)	3 (10)
ХСН ⩾2 ФК	22 (71)	24 (83)
Дисциркуляторная энцефалопатия	10 (32)	6 (21)
Артериальная гипертензия	29 (94)	23 (79)*
Сахарный диабет 2 типа	5 (16)	–
Увеличение щитовидной железы	8 (26)	–
Заболевания ЖКТ	5 (16)	2 (7)
Заболевания почек	1 (3)	–

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. * $p < 0,05$ – по сравнению с показателем в группе женщин.

Таблица 2

Клиническая характеристика пароксизмов ФП

Клинический признак	Женщины, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)
Кардиалгия	13 (39)	15 (52)
Сердцебиение	29 (94)	27 (93)
Одышка	22 (71)	19 (66)
Головокружение	10 (32)	6 (21)
Общая слабость	4 (13)	5 (17)
Отеки нижних конечностей	4 (13)	4 (14)
Хрипы в легких	4 (13)	3 (10)
Гепатомегалия	5 (16)	7 (24)

женщин с ФП – 0,12 ± 0,02 сек, оказалась меньше, чем у мужчин (0,14±0,02 сек; $p < 0,05$).

Изучение ЭхоКГ показателей у женщин с пароксизмальной ФП выявило более высокие значения фракции выброса (62,6 ± 7,9%) по сравнению с мужчинами (56,6 ± 11,9%; $p < 0,05$) при нормальных размерах левого желудочка в обеих группах. Гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка > 110 г/м^2 у женщин и 125 г/м^2 у мужчин) выявлена у 87 и 76% больных соответственно. Статистически значимых различий по величине среднего размера левого предсердия между группами не получено. Более 1/3 пациенток с ФП имели признаки митральной регургитации 1–2 степени; в 2 случаях был диагностирован пролапс митрального клапана.

Корреляционный анализ между средней продолжительностью зубца Р (ЭКГ признак гипертрофии левого предсердия) и размерами левого предсердия по данными ЭхоКГ в группе женщин позволил установить среднюю по силе положительную корреляцию этих показателей ($r = 0,54$; $p < 0,05$). В группе мужчин связь этих показателей отмечена не была.

Купирование пароксизма ФП в большинстве случаев было проведено в условиях стационара внутривенным введением новокаинамида (у 36% женщин) или кордарона (у 48% пациенток). В отдельных случаях (у троих больных) купирование пароксизма происходило на фоне приема пульсурежающих препаратов: соталола, дигоксина, верапамила. У двоих больных пароксизм ФП купировался догоспитально. Эффект отмечался сразу или в течение нескольких часов после введения препарата. В группе мужчин для купирования пароксизма ФП чаще применялся кордарон – в 90% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом, пароксизмальная форма ФП у женщин в отличие от мужчин чаще развивается в более позднем возрасте. Для женщин с ФП характерно более частое сочетание этого заболевания с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, диффузным увеличением щитовидной железы без нарушения ее функции. Для женщин было типично появление пароксизмов ФП при меньших размерах правого предсердия и более высокой фракции выброса. Кроме того, именно в группе женщин была отмечена прямая корреляция между продолжительностью зубца Р на ЭКГ и размером левого предсердия по данным ЭхоКГ. Выявленные гендерные особенности пароксизмальной формы фибрилляции предсердий необходимо учитывать при проведении диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З. и соавт. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Consilium Medicum 2008; 6: 5–18.
2. Кательницкая Л.И., Иванченко Д.Н., Ахвердиева М.К. Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и уровень здоровья у женщин в Южном федеральном округе. Проблемы женского здоровья 2007; 4: 5–11.
3. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome 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.
4. Недоступ А.В. Некоторые трудности и спорные вопросы лечения аритмий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2007; 1: 9–15.
5. Бунин Ю.А. Фармакологическая и электрическая кардиоверсия фибрилляции предсердий. Consilium Medicum 2008; 5: 136–9.
6. Гуревич М.А. Мерцательная аритмия (вопросы этиологии, классификации и лечения). Клиническая медицина 2006; 2: 7–15.
7. Иванов А.П., Дедов Д.В. Оценка риска развития фибрилляции предсердий с помощью дисперсионного анализа зубца Р ЭКГ. Клиническая медицина. 2007; 2: 30–2.
8. Снежицкий В.А., Пелеса Е.С., Шпак Н.В. , Снежицкая Е.А. Оценка циркадного ритма частоты сердечных сокращений при пароксизмальной фибрилляции предсердий. Клиническая медицина 2008; 8: 29–32.
9. Roten L., Rimoldi S.F., Schwick N., et al. Gender differences in patients referred for atrial fibrillation management to a tertiary center. Pacing Clin Electrophysiol 2009; 32(5): 622–6.
10. Poli D., Antonucci E., Grifoni E., et al. Gender differences in stroke risk of atrial fibrillation patients on oral anticoagulant treatment. Thromb Haemost 2009; 101(5): 938–42.
11. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. Circulation 2009; 119(16): 2146–52.

МЕСТО ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Результаты клинических исследований подчеркивают важность достижения целевого уровня артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ). Тиазидные диуретики продолжают играть важную роль в решении этой клинической задачи. Применение диуретиков в лечении больных АГ насчитывает не одно десятилетие. В настоящее время препараты этого класса стали основой антигипертензивной терапии и вместе с ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, ангиотензиновых рецепторов и β-адреноблокаторами являются препаратами первого ряда для контроля АД. В США в соответствии с действующими рекомендациями диуретики используются в качестве стартовой терапии больных с неосложненной АГ. На протяжении всего времени применения диуретиков обсуждается вопрос о негативных метаболических и электролитных эффектах, присущих этому классу препаратов, выраженности их органо- и в первую очередь кардиопротективных свойств. Однако все это не помешало сохранить тиазидным диуретикам свои позиции, особенно в качестве компонента комбинированной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, комбинированная терапия.

The results of clinical studies show a significance of an achievement of target level of blood pressure (BP) in patients with arterial hypertension (AH). Thiazide diuretics remain necessary medications in treatment of this disease. Diuretics were administrated to the patients with arterial hypertension during several decades. At the present times, the medications from this class became the basis of antihypertensive treatment and along with angiotensin-converting enzyme blockers, calcium blockers, angiotensin receptors blockers and ?-blockers they are the drugs of first line for the control of BP. In USA, present guidelines recommend using diuretics as an initial treatment in patients with uncomplicated AH. During all history of diuretics' administration the question of its negative metabolic and electrolytic effects and of intensity of organo- and cardioprotective effects of this class of drugs is discussed. Despite this fact, thiazide diuretics are considered to be useful, especially as a component of combined antihypertensive treatment.

Key words: arterial hypertension, diuretics, combined treatment.

С.В.Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Недогода Сергей Владимирович,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: *400066 г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1*

Основные положения по применению тиазидных диуретиков в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) изложены в национальных российских рекомендациях. Основаниями для назначения препаратов этой группы являются АГ у лиц пожилого возраста, изолированная систолическая АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). К относительным противопоказаниям отнесены дислипидемия и беременность, к абсолютным – подагра.

В настоящее время диуретики прочно заняли свое место в лечении АГ. Более того, результаты исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), в котором классический тиазидный диуретик хлорталидон оказался по влиянию на ряд конечных точек предпочтительнее, чем антагонист кальция и ингибитор АПФ, стали основой для пересмотра рекомендаций JNC-VI. В рекомендациях JNC версии VII (2003 г.) диуретики вновь были обозначены как препараты первой линии при лечении больных АГ. В настоящее время практически невозможно представить себе достижения целевого артериального давления (АД) без использования диуретиков у большинства пациентов, поскольку у многих пациентов имеет место объемзависимая форма заболевания. Однако полемика в отношении их лидирующего положения и метаболической безопасности по сравнению с другими основными классами антигипертензивных средств продолжается как в России, так и за рубежом [1, 2]. В поисках истины в этом споре представляется целесообразным ответить на несколько важных вопросов:

1. Какие позиции занимают диуретики в сравнении с другими антигипертензивными препаратами по влиянию на «жесткие» конечные точки у больных АГ?

2. Имеются ли вообще и важны ли для реальной клинической практики негативные эффекты диуретиков в отношении углеводного и липидного обмена?

3. Имеются ли клинически значимые различия между отдельными диуретиками?

4. Как «ведут» себя диуретики в комбинации (особенно фиксированной) с другими антигипертензивными препаратами?

Влияние тиазидных диуретиков на «жесткие» и «суррогатные» конечные точки при артериальной гипертензии

Данные о влиянии тиазидных диуретиков на смертность, частоту развития инсульта, инфаркта миокарда и ХСН у пациентов с АГ были получены в 80–90-х годах на бендрофлуметиазиде (исследование MRC), хлорталидоне (SHEP, HDFP, ALLHAT), гидрохлортиазиде (VA, ANBP, Oslo и ряде других).

Антигипертензивная эффективность тиазидных диуретиков

Наиболее остро вопрос об эффективности классических тиазидных диуретиков был поставлен в мета-анализе F.Messerli и соавт., согласно которому по данным суточного мониторирования АД тиазидные диуретики в 2–3 раза менее эффективны, чем другие антигипертензивные препараты (*табл. 1*) [3]. Вместе с тем эти данные противоречат результатам мета-анализа J.P.Baguet и соавт., продемонстрировавших преимущества тиазидных диуретиков (гидрохлортиазида и индапамида) перед антигипертензивными препаратами других классов по способности снижать «офисное» АД в течение 2–3 месяцев лечения (*рис. 1*) [4].

Таблица 1

Снижение АД по данным СМАД на различных режимах терапии [3]

	Снижение среднесуточного АД, мм рт. ст.	
Класс препаратов	**САД**	**ДАД**
ГХТЗ	7,5	4,6
ИАПФ	12,9	7,6
БРА II	13,3	7,8
β-адреноблокаторы	11,2	8,5
БКК	11,0	8,1

Примечание. Здесь и далее: ГХТЗ – гидрохлортиазид, ИАПФ – ингибиторы АПФ, БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Влияние тиазидных диуретиков на показатели углеводного и липидного обмена

Аргументы «сторонников» применения тиазидных диуретиков у «проблемных» пациентов с АГ (наличие нарушения углеводного обмена, метаболического синдрома, нарушения пуринового обмена) в основном базируются на данных Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration и данных T.Gress и соавт. (исследование ARIC – Atherosclerosis Risk In Communities) о том, что они не чаще, чем другие (исключением являются β-адреноблокаторы) классы антигипертензивных пре-

Рисунок 1. Антигипертензивная эффективность диуретиков по сравнению с препаратами других групп [4]

паратов вызывают развитие сахарного диабета при длительном лечении [5]. В качестве еще одного аргумента в пользу возможности безопасного применения диуретиков при сахарном диабете приводятся результаты исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program). J.B.Kostis и соавт. провели статистический анализ (средний период наблюдения составил 14,3 года) и показали, что развитие сахарного диабета в группе больных, получавших диуретик, не сопровождалось увеличением сердечно-сосудистой смертности – относительный риск (ОР) 1,04 (95% ДИ 0,75–1,46) и общей смертности – 1,15 (95% ДИ 0,93–1,43) [6]. Более того, применение диуретика у больных сахарным диабетом сопровождалось снижением этих показателей – ОР 0,69 (95% ДИ 0,53–0,85) и 0,81 (95% ДИ 0,68–0,95) соответственно. Однако при интерпретации этих результатов необходимо помнить о том, что по данным исследования UKPDS контроль АД играет не меньшую роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом, чем достижение целевого уровня глюкозы крови.

Какие же контраргументы выдвигают «критики» диуретиков? Прежде всего, необходимо привести данные нескольких мета-анализов по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития сахарного диабета (*рис. 2*). Так, анализ L.Opie и соавт., базирующийся на результатах семи исследований с участием около 58 тыс. пациентов, показал, что «новые» антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ – ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА) реже вызывают возникновение новых случаев сахарного диабета по сравнению со «старыми» препаратами (диуретиками и β-адреноблокаторами). Более того, ИАПФ и БРА II снижают риск развития сахарного диабета на 20% ($p < 0,001$), а блокаторы кальциевых каналов (БКК) – на 16% ($p < 0,001$). Следовательно, необходимо пролечить 60–70 пациентов «новыми» препаратами вместо «старых» в течение приблизительно четырех лет для того, чтобы предупредить развитие одного нового случая сахарного диабета [7].

По данным целого ряда крупных исследований, применение диуретиков существенно увеличивает риск развития сахарного диабета и особенно у пациентов с исходно повышенным уровнем глюкозы крови [9]. По данным исследования INSIGHT, коамилорид по сравнению с нифедипином ГИТС достоверно повышает уровень глюкозы, холестерина и мочевой кислоты [10]. Это приводит не только к увеличению числа новых случаев сахарного диабета на 30% ($p = 0,02$), но и случаев подагры на 61% ($p < 0,01$), и заболеваний периферических сосудов на 76% ($p < 0,01$).

Субанализ результатов исследования INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) продемонстрировал, что назначение гидрохлортиазида вне зависимости от базовой терапии (верапамил СР или атенолол) существенно повышает риск развития сахарного диабета, причем эта зависимость имеет дозозависимый характер [11].

В исследовании ALPINE меньшее количество нежелательных явлений было зарегистрировано в группе кандесартана по сравнению с группой гидрохлортиазида. При этом уровни глюкозы и инсулина натощак повысились в группе диуретика и не изменились в группе кандесартана. Сахарный диабет по окончании исследования был диагностирован у девяти пациентов в группе получавших диуретик (4,1%) и у одного пациента (0,5%) в группе кандесартана ($p = 0,03$). Кроме того, в группе гидрохлортиазида было отмечено увеличение уровня

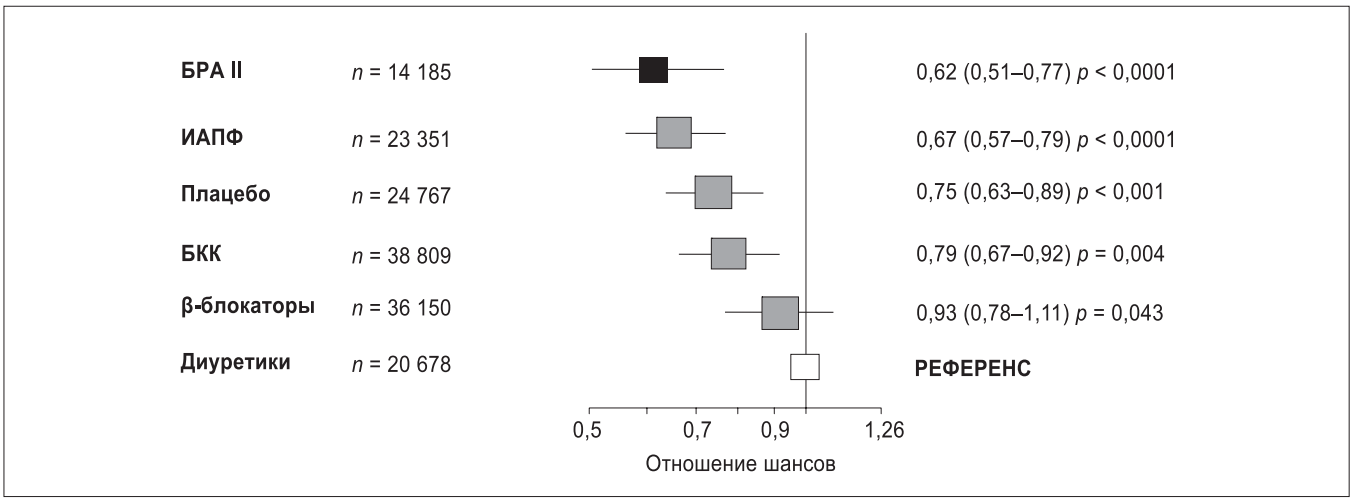


Рисунок 2. Новые случаи сахарного диабета в клинических исследованиях [8]

триглицеридов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности. Отношения липопротеины низкой/высокой плотности и аполипопротеин B/аполипопротеин A-I также увеличились в группе гидрохлортиазида. Через 12 месяцев метаболический синдром (по критериям ВОЗ) в 3,6 раза чаще наблюдался в группе гидрохлортиазида по сравнению с группой кандесартана. Авторы исследования пришли к вполне логичному предположению о том, что более дорогой режим антигипертензивной терапии с использованием кандесартана может быть оправдан в долгосрочной перспективе, поскольку не связан с развитием метаболических нарушений, которые являются причиной существенных дополнительных расходов на лечение как сами по себе (дислипидемия, сахарный диабет), так и в силу их негативного влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Схожие данные о негативном влиянии диуретиков на уровень липидов и глюкозы были получены и в исследовании ALLHAT. Общий холестерин был на 1–2 мг/дл (0,026–0,052 ммоль/л) выше в группе хлорталидона, чем в группе амлодипина и лизиноприла. Уровень глюкозы крови натощак был на 3 мг/дл (0,165 ммоль/л) выше в группе хлорталидона по сравнению с амлодипином и на 5 мг/дл (0,027 ммоль/л) выше по сравнению с лизиноприлом. Частота повышения глюкозы ⩾ 126 мг/дл (⩾ 6,9 ммоль/л) через четыре года была на 1,8% выше в группе хлорталидона по сравнению с амлодипином и на 3,5% – по сравнению с лизиноприлом. Авторы исследования утверждают, что различия в изменении биохимических показателей были статистически значимыми прежде всего вследствие большого размера выборки и что ухудшение биохимических параметров в группе хлорталидона не сопровождалось отрицательным влиянием на конечные точки. Еще одним подтверждением негативного влияния диуретиков на обмен липидов и глюкозы стали данные исследования ASCOT, в котором было показано, что при использовании тиазидсодержащей комбинации у пациентов с АГ из группы высокого риска отмечаются более высокие уровни холестерина, триглицеридов, глюкозы, креатинина и более низкий уровень калия плазмы крови [12].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что классические тиазидные диуретики должны с большой осторожностью использоваться у «проблемных» (нарушение толерантности к углеводам, ожирение, метаболический синдром) пациентов с АГ.

Влияние тиазидных диуретиков на уровень калия

В августе 2006 г. был опубликован обзор американских исследователей, в котором были проанализированы результаты 59 исследований (период проведения 1966 по 2004 г.), представивших данные о влиянии тиазидных диуретиков на уровень глюкозы и калия крови [13]. Авторы пришли к однозначному выводу о том, что имеется умеренно выраженная зависимость между отрицательным влиянием тиазидных диуретиков на уровень калия и степенью повышения глюкозы крови: коэффициент корреляции Пирсона между значениями этих показателей был равен –0,54 (95% ДИ –0,67; –0,36; $p < 0,01$). Была выявлена и другая интересная зависимость: если пациенты получали препараты калия на фоне терапии тиазидными диуретиками, то уровень калия снижался в среднем на 0,23 ммоль/л, а глюкоза повышалась на 0,18 ммоль/л. При терапии тиазидными диуретиками без «калиевой защиты» уровень калия в плазме крови снижался в среднем уже на 0,37 ммоль/л, а уровень глюкозы повышался на 0,33 ммоль/л [13]. Авторы мета-анализа рекомендовали целенаправленно восполнять дефицит калия, возникающий при терапии тиазидными диуретиками и не допускать снижения его уровня ниже уровня 4,0 ммоль/л. Появилась и точка зрения, согласно которой «*при терапии диуретиками гипокалиемия чаще всего бывает непостоянной и зависит от диеты, режима терапии и приема калийсберегающих препаратов. Следовательно, дисгликемия тоже не постоянна, и риск осложнений сахарного диабета невелик*» [14].

Комбинированная терапия с использованием тиазидных диуретиков

Апофеозом критики тиазидсодержащих антигипертензивных комбинаций стало высказывание одного из участников исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) д-ра Michael Weber (SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY), который декларировал, что «*в соответствии с имеющимися в настоящее время рекомендациями в комбинации из двух антигипертензивных препаратов одним из них обычно является тиазидный диуретик. Я уверен, что эти рекомендации должны измениться. Может быть, и нельзя утверждать, что антагонист кальция амлодипин должен быть обязательно включен в комбинацию, но утверждение о предпочтительном назначении диуретиков должно быть убрано из рекомендаций*» (Доступно на:

http://www.theheart.org/article/852911.do). Однако необходимо разобраться, почему именно тиазидсодержащие антигипертензивные комбинации оказались под огнем критики. Помимо уже упомянутого исследования ASCOT, важное место занимает исследование ACCOMPLISH, в котором впервые проведено сравнение эффективности двух режимов комбинированной терапии – ингибитора АПФ беназеприла с амлодипином либо с тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом на «жесткие» конечные точки у 11 462 больных АГ высокого риска [15]. Из числа больных, принявших участие в исследовании, 60% страдали от сахарного диабета, у 46 – имелась ИБС, у 13 – инсульт в анамнезе, средний возраст 68 лет, у 50% было ожирение со средним значением индекса массы тела 31 кг/м^2 и уровнем глюкозы крови > 7 ммоль/л.

Когда были представлены данные о динамике АД в ходе лечения по сравнению с исходными показателями, оказалось, что при переводе больных на фиксированную комбинацию лекарственных препаратов существенно улучшился контроль АД. Было продемонстрировано преимущество фиксированных комбинаций по сравнению с приемом препаратов по отдельности. Результаты ACCOMPLISH показывают, что через шесть месяцев лечения обе комбинации позволяют увеличить количество пациентов с целевым уровнем АД (<140/90 мм рт. ст.) с 37 до 73%, а через 30 месяцев добиться достижения целевого АД при применении комбинации ИАПФ + + амлодипин у 82% пациентов, комбинации ИАПФ + + тиазидный диуретик – у 79% пациентов [15].

Через три года это исследование было прекращено досрочно, поскольку были получены четкие доказательства более высокой эффективности комбинации антагониста кальция с ингибитором АПФ. При одинаковом контроле АД (разница значений составила 0,7 мм рт. ст.) применение фиксированной комбинации ИАПФ + амлодипин по сравнению с ИАПФ + диуретик у пациентов с АГ высокого риска через 39 мес лечения на 20% снижало сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (p = 0,0002) и на 20% – сердечно-сосудистую смертность + инфаркт миокарда + инсульт (p = 0,007). При этом не было получено достоверных различий в действии ИАПФ + амлодипин по сравнению с ИАПФ + диуретик на сердечно-сосудистую смертность – ОР 0,81 (95% ДИ 0,62–1,06), развитие нефатального инфаркта миокарда – 0,81 (95% ДИ 0,63–1,05), инсульт – 0,87 (95% ДИ 0,67–1,13), госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии – 0,74 (95% ДИ 0,49–1,11), общую смертность – 0,90 (95% ДИ 0,75–1,08) [15].

Анализ демографических характеристик участников исследования показывает, что это были не только пациенты из группы высокого риска, но и с выраженными метаболическими нарушениями (каждый второй пациент имел ожирение и сахарный диабет 2 типа), что ставит тиазидсодержащую комбинацию в заведомо невыгодное положение. Кроме этого, 60% пациентов в группе, получавшей диуретик уже через 6 месяцев от начала лечения получали 25 мг гидрохлортиазида в сутки. Итоги исследования ACCOMPLISH не выглядят сенсацией в свете результатов двух более ранних исследований TRAVEND и STAR (The Study of Trandalopril/Verapamil SR And Insulin Resistance).

В исследовании TRAVEND у 93 больных АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа сравнивали эффективность комбинации верапамила с замедленным высвобождением (верапамил СР) и трандолаприла с одной из наиболее популярных комбинаций – 20 мг эналаприла + 12,5 мг гидрохлортиазида [1]. В группе, принимавшей тиазидсодержащую комбинацию, имело место повышение уровня гликированного гемоглобина с 5,96 ± 1,25% до 6,41 ± 1,51% (p = 0,004), в то время как на комбинации трандолаприл + верапамил он не изменялся (исходно 5,91 ± 1,43%, через 6 месяцев лечения – 5,94 ± 1,62%; p > 0,05). Доля пациентов с контролем уровня гликемии увеличивалась в группе трандолаприл + верапамил и составила 72,7%, тогда как в группе пациентов, принимавших комбинацию эналаприла + гидрохлортиазид, она осталась неизменной и составила 50% [1].

Похожие результаты были получены в исследовании STAR, в котором было установлено, что применение на протяжении одного года комбинации лозартан + гидрохлортиазид (100 мг/25 мг) усугубляет нарушение толерантности к глюкозе и повышает уровень гликированного гемоглобина у 240 больных АГ и метаболическим синдромом (средний индекс массы тела в исследовании был выше 33 кг/м^2) в отличие от комбинации трандалоприл + верапамил СР (4 мг/240 мг). Обращает на себя внимание, что в этом исследовании была использована высокая доза гидрохлортиазида в комбинации, которая никак не может рассматриваться как метаболически нейтральная.

Общей закономерностью, выявленной в исследованиях ACCOMPLISH и STAR, было неблагоприятное влияние тиазидсодержащей комбинации на уровень калия крови. Так, в первом из них частота гипокалиемии составила в группе без тиазидного диуретика 0,1%, а при их использовании –

0,3% ($p < 0,05$). Во втором исследовании изменение уровня калия плазмы крови (в начале исследования 4,2 ± 0,4 ммоль/л) к концу исследования было значимо статистически, но не клинически (в конце исследования отмечено увеличение на 0,01 ± 0,38 ммоль/л против снижения на 0,17 ± 0,40 ммоль/л в группах без тиазидного и с тиазидным диуретиком, соответственно; $p < 0,001$). Интересно, что не было обнаружено связи изменений уровня калия сыворотки с уровнем инсулина или глюкозы. В обоих анализируемых исследованиях частота развития нежелательных явлений была одинаковой в подгруппах и не зависела от присутствия тиазидного диуретики в комбинации.

Итак, результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что комбинации, содержащие тиазидный диуретик (особенно в дозе выше 12,5 мг для гидрохлортиазида) у «проблемных» больных с артериальной гипертензией (с сахарным диабетом и метаболическим синдромом) должны использоваться, по крайней мере, с очень большой осторожностью.

Европейское общество по артериальной гипертензии дало четкие рекомендации по дифференцированному применению тиазидсодержащих комбинаций антигипертензивных препаратов (см. *табл 2.*).

Как видно из представленных данных, указанная комбинация показана достаточно широкому кругу пациентов с артериальной гипертензией. Обращает на себя внимание и тот факт, что у «проблемных» пациентов с метаболическими нарушениями (например, с сахарным диабетом) она может использоваться в основном в тройной терапии. Единственно, о чем необходимо помнить, так это о том, что на фоне комбинации ИАПФ + тиазидный диуретик при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов следует мониторировать функцию почек, так как повышается риск их поражения.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что главной задачей при лечении пациента с АГ является достижения целевого уровня АД. Именно снижение АД приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В исследовании HOT впервые был определен так называемый целевой уровень АД, т.е. такие цифры АД, при которых риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность, сведен к минимуму. Поэтому у больных с АГ и сахарным диабетом и/или нарушением функции почек АД следует снижать ниже уровня 130/80 мм рт. ст., а у всех остальных больных АГ (независимо от возраста, пола, длительности заболевания, исходных цифр АД) – ниже 140/90 мм рт. ст. Такой низкий целевой уровень АД предъявляет особые требования к гипотензивной терапии. И в этом аспекте необходимо реально оценивать возможности монотерапии, которая эффективна не более, чем у половины пациентов даже с умеренным повышением АД в пределах 140–159/90–99 и 160–179/100–109 мм рт. ст. (АГ I–II степени по классификации ВОЗ и ВНОК соответственно). Анализ 119 плацебоконтролируемых исследований показал, что «первый» и «второй» препараты при монотерапии в среднем снижают АД на 7,0/4,1 и 8,1/4,6 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с 14,6/8,6 мм рт. ст. при их совместном назначении.

Опыт крупных клинических исследований показал, что для достижения целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов (ALLHAT – 62%, STOP-Hypertension – 66, INVEST – 80%, LIFE – 92%) требуется назначения двух и более антигипертензивных препаратов.

Таблица 2

Выбор оптимальных комбинаций антигипертензивных препаратов в зависимости от сопутствующих состояний

Комбинация	Рекомендации
β-адреноблокатор + диуретик	Неосложненная АГ без поражения органов-мишеней
Диуретик + ИАПФ	АГ + ХСН
Диуретики + БРА II	ИСАГ, ИСАГ + ХСН
Диуретики + АИР	При противопоказаниях к β-адреноблокаторам
Диуретики + БКК (нифедипин)	ИСАГ, пожилые пациенты
Диуретики + β-адреноблокатор + БКК	Злокачественная АГ
Диуретики + БКК + ИАПФ	Злокачественная ИСАГ, АГ + СД
Диуретики + БКК + БРА II	Злокачественная ИСАГ, АГ + СД

Примечания. АИР – агонисты имидазолиновых рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, СД – сахарный диабет.

Необходимость назначения нескольких препаратов для достижения целевого АД была продемонстрирована и в условиях реальной клинической практики. Данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что не менее 2/3 от общего числа пациентов с АГ получают комбинированную антигипертензивную терапию, но, несмотря на это, у многих из них целевой уровень АД не достигнут. Причем терапия с использованием фиксированных комбинаций фармакоэкономически выглядит наиболее предпочтительной. Комбинированная тиазидсодержащая антигипертензивная терапия, в частности, с препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему, позволяет сразу воздействовать на большее число самых разных звеньев патогенеза АГ (активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержку жидкости). Клиническим следствием этого является увеличение эффективности лечения на 20–30% по сравнению с монотерапией. При этом сокращается время подбора терапии и существенно повышается приверженность пациентов к лечению.

В качестве примера можно привести данные исследования RAPID, в котором комбинированная терапия ирбесартаном с гидрохлотиазидом приводила к более быстрому достижению значимого снижения АД у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой АГ [16].

Анализ данных исследований INCLUSIVE (около 1 000 пациентов) позволяет сделать заключение, что использование готовой лекарственной формы ирбесартан/ гидрохлотиазид (Коапровель) дает возможность достичь целевого значения АД у больных разных, в том числе и проблемных групп: это женщины, лица пожилого возраста, лица с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [17]. В проспективном наблюдении, проведенном 8 714 врачами общей практики, в котором участвовали около 32 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2 типа, было показано, что перевод с предшествующей недостаточно эффективной антигипертензивной терапии (исходное АД в среднем составляло 160/93 мм рт. ст.) на прием ирбесартана (апровель в дозе 300 мг в сутки) в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг позволило достигнуть выраженного снижения АД и привело к уменьшению числа факторов риска, в том числе и метаболического ряда [18].

Согласно рекомендациям Европейского общества по АГ комбинация ИАПФ/БРА II + диуретик является комбинацией выбора при сочетании АГ и ХСН.

В настоящее время число комбинаций ИАПФ/БРА II + диуретик постоянно растет, и в этой связи особую актуальность приобретает вопрос об их сравнительной гипотензивной активности и, похоже, что такие различия существуют. Например, в исследовании КЛИП-АККОРД была продемонстрирована метаболическая безопасность и высокая клиническая эффективность комбинации эналаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида, в том числе и у проблемных пациентов с АГ. Еще одним примером является нивелирование негативных метаболических последствий применения тиазидного диуретика при его комбинации с ирбесартаном. В условиях клинической практики сочетанное использование гидрохлортиазида с ирбесартаном продемонстрировало абсолютную метаболическую нейтральность даже у пациентов с сахарным диабетом [18]. Но это уже другой важный и самостоятельный прикладной аспект современной гипертензиологии. Важно отметить, что реальная клиническая практика является практическим аргументом в пользу широкого использования тиазидных диуретиков [19]. Так, в фармакоэпидемиологическом исследования ПИФАГОР III было показано, что 31% пациентов с АГ получают гидрохлортиазид [20].

Таким образом, тиазидные диуретики продолжают играть важную роль в решении основной задачи лечения больных АГ – достижения целевого АД. Препараты этой группы сохранили свои позиции и в качестве средств первой линии терапии пациентов с неосложненной АГ без дисгликемии. И хотя на протяжении всего времени применения тиазидных диуретиков обсуждается вопрос о негативных метаболических и электролитных эффектах, присущих этому классу препаратов, их антигипертензивная эффективность не вызывает сомнений. Совершенно очевидно, что без тиазидных диуретиков сложно добиться достижения целевого АД при необходимости комбинированной терапии больных АГ, в том числе и при наличии рефрактерной формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А. Диуретики и артериальная гипертензия: что впереди? РМЖ 2009; 17(18): 1095–101.
2. Недогода С.В. Тиазидные диуретики и проблемы гипокалиемии: клинические последствия. Сердце 2007; 4: 190–4.
3. Messerli F.H., Makani H., Bangalore S., et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. European Meeting on Hypertension; June 12–16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.

4. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L., et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5(2): 131–40.
5. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med 2000; 342(13): 905–12.
6. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol 2005; 95(1): 29–35.
7. Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. J Hypertens 2004; 22: 1453–8.
8. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a net work meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
9. Verdecchia P., Reboldi G. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004; 43(5): 963–9.
10. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: INSIGHT. Lancet 2000; 356: 366–72.
11. Bakris G.L. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INVEST. AHA Scientific Sessions, November 7–10, 2003; Orlando, Florida.
12. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
13. Zillich A.J., Garg J., Basu S., et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension 2006; 48(2): 219–24.
14. Cutler J.A. Thiazide-associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention: is potassium balance the key? Hypertension. 2006; 48(2): 198–200.
15. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359(23): 2417–28.
16. Neutel J.M., Franklin S.S., Oparil S., et al. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006; 8(12): 850–7.
17. Neutel J.M., Saunders E., Bakris G.L., et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. J Clin Hypertens (Greenwich). 2005; 7(10): 578–86.
18. Strutz F., Bramlage P., Paar W.D. Effect of three months' treatment with irbesartan on blood and pulse pressure of hypertensive type 2 diabetic patients: open, observational study in 31,793 patients. Curr Med Res Opin. 2005; 21(9): 1433–40.
19. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. Возможности улучшения контроля артериальной гипертонии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(3): 61–7.
20. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека 2009; 12: 98–103.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Гиперандрогения (ГА) – это одна из наиболее часто встречающихся патологий эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста. При этом сохранятся проблемы лабораторной диагностики тестостерона – это отсутствие референтных интервалов, использование не стандартизированых тест-системы для определения свободного тестостерона и др. На современном этапе сбор анамнеза и оценка клинической картины являются главенствующими в диагностике ГА, а лабораторные исследования, выполненные по строгим показаниям, призваны лишь подтвердить (или опровергнуть) гипотезу ГА. Предлагается алгоритм диагностики ГА, который призван снизить гипердиагностику этой патологии, и включает оценку воздействия ГА на кожный покров, репродуктивную, сердечно-сосудистую системы и метаболические функции, т.к. ГА требует долгосрочной терапии и тщательного мониторинга.

Ключевые слова: гиперадрогения, диагностика.

Hyperandrogenism (HA) is one of the most frequent pathology of endocrine system in fertile women. It must be taken into account that the problems of a laboratory diagnostics of a testosterone - an absence of relative intervals, use of non-standardized test-systems for the detection of spare testosterone. At the present times, the acquisition of medical history and estimation of clinical picture are the main stages in diagnostics of a HA, and laboratory analyzes performed according to the strict indications, can only confirm (or disprove) the HA hypothesis. Authors propose an algorithm of HA diagnostics, that can lower the hyper diagnostics of this pathology, and includes the evaluation of a HA action on skin, reproductive function, cardiovascular system and metabolic functions, for treatment of HA is prolonged and thorough monitoring.

Key words: hyperandrogenism, diagnostics.

Н.И.Волкова

Ростовский государственный медицинский университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Волкова Наталья Ивановна, *д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 3 Ростовского государственного медицинского университета*

Адрес: *344020 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29*

Гиперандрогения (ГА) – это одна из наиболее часто встречающихся патологий эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста. По данным зарубежных исследователей [1], к сожалению, в России не проводилось правильно спланированных, а значит, достаточно убедительных эпидемиологических исследований распространенности ГА. Имеющиеся данные отечественных исследователей свидетельствуют о том, что женщины с ГА составляют более 4% от всех больных, обратившихся за гинекологической помощью [1]. На настоящий момент известно, что эта патология может развиваться из-за чрезмерной продукции андрогенов яичниками или надпочечниками, нарушений периферического метаболизма стероидов, а также нарушений андрогенной рецепции непосредственно в клетках-мишенях [2, 3]. Следует отметить, что на сегодняшний день последние две причины остаются практически неизученными.

Клинические проявления ГА хорошо известны, при этом они крайне разнообразны и не специфичны. Вот почему данная категория женщин попадает в поле зрения врачей различных специальностей – педиатров, терапевтов, дерматологов, гинекологов, эндокринологов. Так, пациентки могут обратиться к дерматологу по поводу угревой сыпи, аллопеции или гирсутизма; к гинекологу – по поводу нарушения менструального цикла, бесплодия, образования кист яичников и др.; к терапевту – по поводу дислипидемии, артериальной гипертензии, различных проявлений атеросклероза; поводом обращения к эндокринологу могут быть изменения углеводного обмена, ожирение по абдоминальному типу, синдром инсулиновой резистентности и др. Таким образом, имея столь разнообразные клинические проявления, высокую распространенность, ГА представляет диагностическую проблему для самого широкого спектра специалистов. Соответственно, практически всем интернистам необходимы знания о том, как диагностировать ГА. К сожалению, до настоящего времени не разработаны единые подходы к диагностике и лечению ГА. В условиях, когда предлагается огромный арсенал

различных лабораторных и инструментальных методов диагностики ГА, отсутствие единых подходов приводит, как это не парадоксально звучит, как к гипер-, так и к гиподиагностике этого серьезного состояния. В данной статье сделана попытка систематизировать и стандартизировать диагностические подходы к ГА.

Итак, начиная диагностический поиск, мы должны последовательно ответить на ряд вопросов:

- Есть ли у пациентки клинические проявления ГА?
- Какова степень гиперсекреции андрогенов?
- Каков источник гиперпродукции андрогенов (яичники, надпочечники)?
- Какова причина гиперпродукции андрогенов (дисфункция органа, опухоль и др.)?
- Какие имеются осложнения со стороны различных органов?

Ответить на первый вопрос при кажущейся простоте достаточно сложно. Следует помнить, что тщательный сбор анамнеза и оценка клинической картины являются главенствующими в диагностике ГА, а лабораторные исследования призваны лишь подтвердить (или опровергнуть) сформировавшееся мнение. Как уже было отмечено выше, проявления ГА крайне разнообразны, поэтому для облегчения клинической оценки может быть предложен так называемый групповой подход, а именно: в зависимости от того, какая система органов и тканей поражается, формируются группы клинических проявлений.

I. Поражение сально-волосяного комплекса

Акне

Симптомы, относящиеся к поражению сально-волосяного комплекса, сильно беспокоят молодых девушек и женщин, влияют на качество их жизни и заставляют обращаться к различным специалистам. В то же время жалобы на акне неспецифичны (а порой не являются отражением патологического процесса вообще) и степень их выраженности также сильно варьирует. Ранее предлагалось оценивать степень тяжести угревой сыпи по Pillsbury. Подсчитывалось количество элементов угревой сыпи на лице, груди и спине, и по их количеству выставляли степень тяжести от I до IV. Со временем было выяснено, что степень выраженности угревой сыпи никак не коррелирует с уровнем тестостерона и для оценки ГА не имеет никакого значения интенсивность высыпаний. Поэтому, согласно большинству международных согласительных документов, только угревая сыпь, которая манифестируется после 20 лет и/или устойчива к стандартной дерматологической терапии, может рассматриваться как проявление ГА.

Итак, при сборе анамнеза необходимо уточнять время появления угревой сыпи и методы ее лечения, поскольку именно это имеет важное диагностическое значение. Возникает вопрос о том, следует ли вообще учитывать наличие акне при верификации ГА, ведь жалоба неспецифична, угри встречаются более чем у 50% подростков и часто являются только лишь косметической проблемой. Однако по некоторым данным при обследовании женщин, пришедших на консультацию в связи с акне, в 45% случаев диагностируется синдром поликистозных яичников (СПЯ) [4], т.е. этот симптом важен для установления ГА, но имеет значение правильно собранный анамнез акне.

Гирсутизм

Еще более сложная задача для интерниста – интерпретация гирсутизма. Следует отметить, что это заболевание крайне распространено. Им страдают от 25 до 33% всего взрослого женского населения за исключением скандинавских и азиатских женщин [5]. Как известно, под гирсутизмом понимается чрезмерный рост терминальных волос у женщин в андрогензависимых зонах. Поэтому усиленный рост волос, например, на предплечье или голени, не может расцениваться как гирсутизм, поскольку эти зоны не являются андрогензависимыми. Более того, на количество и распределение волос на теле влияет огромное количество факторов кроме собственно гормональных: генетические, расовые, семейные, возрастные. Жители Европы, Азии, Америки имеют различную, генетически детерминированную выраженность роста волос на теле при одинаковых уровнях тестостерона в сыворотке крови. Например, у скандинавских и англосаксонских европейских народов, уроженцев Северной и Южной Америки, афроамериканцев рост волос на теле менее выражен, чем у народов Средиземноморья. Также около трети женщин нескандинавских и неазиатских народов имеют волосы над верхней губой и в околососковой зоне [6]. Помимо этого, гирсутизм нужно отличать от гипертрихоза – общего чрезмерного роста волос без изменения их структуры, который может быть наследственным или возникать вследствие приема лекарственных препаратов. Следует помнить, что гипертрихоз не вызван избытком андрогенов, однако последние могут его усугублять. Кроме того, известен феномен усиленного роста пушковых волос в препубертате так называемый простой препу-

бертатный гипертрихоз, который никак не связан с уровнем андрогенов [7].

Таким образом, жалоба на повышенный рост волос на теле является также неспецифичной, а представление о количестве волос на теле носит субъективный и порой культуральный характер. Поэтому необходима какая-либо объективизация данных проявлений. Уже достаточно давно была предложена методика оценки гирсутизма по шкале D.Ferriman и J.Gallwey (1961 г.). Согласно предложенной схеме все тело разделено на 11 зон, две из которых являются андрогеннезависимыми (рост волос там определяет индифферентное число), а остальные – андрогензависимыми (рост волос в этих зонах определяет гормональное число). Интенсивность роста терминальных волос определяется по баллам от 0 (отсутствие роста волос) до 4 (максимальный рост волос) (*табл. 1*). Далее подсчитывается гормональное число и индифферентное число, что в сумме составляет гирсутное число (см. *рис.*).

До настоящего времени в отечественной литературе можно встретить различные варианты подсчета гирсутного числа (ГЧ) [8, 9]. Вероятно, это связано как с неточностями переводов зарубежных рекомендаций, так и с несогласованностью действий гинекологов и эндокринологов. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008 г.) нецелесообразно оценивать рост волос в андрогеннезависимых зонах. Кроме того, даны разъяснения о том, что под гирсутным числом понимается подсчет интенсивности роста волос только в андрогензависимых зонах [10]. Это собственно и есть одна из самых популярных модификаций шкалы D.Ferriman и J.Gallwey (mF-G score) [11], которая широко используется в зарубежной практике. При этом норма определяется 7 баллами, а начиная с 8 баллов речь ведется о наличии гирсутизма. Гирсутное число 8–15 баллов соответствует умеренному гирсутизму, выше 15 – тяжелому. Такое деление, хоть и является условным, имеет практическое значение, поскольку, по имеющимся на сегодняшний день данным, если единственным клиническим проявлением ГА является наличие гирсутного числа 8–15 баллов, то дальнейшее обследование пациентки нецелесообразно [12]. В то же время гирсутное число более 15 баллов требует обследования для подтверждения не только гиперандрогении, но и исключения андрогенпродуцирующей опухоли.

Таким образом, с одной стороны, гирсутизм не обязательно указывает на избыток андрогенов, но, с другой – он является потенциальным маркером ГА, требующей специфического лечения. Как справедливо указано в рекомендациях Европейского общества эндокринологов по диагностике и лечению гирсутизма, не следует обследовать пациенток на наличие ГА при гирсутном числе 8–15 баллов [13,14]. Эта рекомендация обусловлена тем, что на настоящий момент нет надежных и доступных лабораторных методов верификации ГА, о чем подробнее будет сказано ниже. В то же время ориентироваться только на гирсутное число нельзя, поэтому обследованию, помимо женщин с оценкой более 15 баллов, подлежат пациентки с сочетанием гирсутизма (гирсутное число 8–15 баллов) и нарушением менструального цикла, бесплодием, абдоминальным ожирением, acantosis nigricans, клиторомегалией.

Андрогенное облысение

Обратное гирсутизму проявление ГА – андрогенная аллопеция. Поскольку потеря волос – это физиологическое явление, необходимо крайне критически оценивать жалобу на выпадение волос. Как правило, андрогензависимая аллопеция начинается с выпадения волос на затылке, затем на лбу, далее диффузно. Только у 15% женщин репродуктивного возраста аллопеция является единственным клиническим проявлением гиперандрогенемии [4]. При этом приводить к выпадению волос могут различные факторы, например, генетическая предрасположенность, дефицит питания, быстрое снижение массы тела, анемия, дисфункция щитовидной железы, прием лекарственных препаратов (даназол, анаболические средства и др.), аутоиммунные нарушения и т.д. В последние годы появилась еще одна проблема – широкое использование пациентами биологически активных добавок (БАД) с неустановленным составом. Поскольку в подавляющем большинстве случаев выяснить достоверно состав БАД и, соответственно, его влияние на дериваты кожи не представляется возможным, необходимо отменять БАД с последующей оценкой состояния волос.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что поражение сально-волосяного комплекса – это, наверное, самая частая жалоба женщин с ГА, однако сами по себе эти симптомы могут встречаться и без ГА, и, наоборот, наличие ГА не всегда сопровождается такими проявлениями. Поэтому только очень тщательно собранный анамнез, максимальная объективизация симптомов помогут в установлении диагноза.

II. Репродуктивная группа симптомов

Пациентки с ГА могут иметь различную степень выраженности дисфункции яичников, которая потенциально может привести к беспло-

Таблица 1

Шкала Ferriman D. и Gallwey J.

Область тела	Выраженность оволосенения	Балл
Верхняя губа	Отсутствие оволосенения	0
	Единичные волоски по наружному краю губы	1
	Умеренный рост тонких волос по краю губы	2
	Множество грубых волос по краю губы	3
	Множество грубых волос над губой	4
Подбородок	Отсутствие оволосенения	0
	Единичные рассеянные тонкие волосы	1
	Очаговый умеренный рост тонких волос	2
	Умеренно выраженное сплошное оволосенение	3
	Интенсивное сплошное оволосенение	4
Грудь	Отсутствие оволосенения	0
	Единичные волосы вокруг сосков	1
	Оволосенение молочных желез до грудины	2
	Дугообразное оволосенение грудной клетки	3
	Сплошное оволосенение грудной клетки	4
Верхняя половина спины	Отсутствие оволосенения	0
	Отдельные рассеянные волосы	1
	Очаговый умеренный рост волос	2
	Умеренно выраженное сплошное оволосенение	3
	Интенсивное сплошное оволосенение	4
Нижняя половина спины	Отсутствие оволосенения	0
	Очаговый рост волос в сакральной области	1
	Рассеянное оволосенение крестца и ягодиц	2
	Умеренное сплошное оволосенение	3
	Интенсивное сплошное оволосенение	4
Верхняя половина живота	Отсутствие оволосенения	0
	Отдельные волосы на средней линии	1
	Выраженное оволосенение по средней линии	2
	Рассеянное тотальное оволосенение	3
	Интенсивное тотальное оволосенение	4
Нижняя половина живота	Отсутствие оволосенения	0
	Отдельные волосы по средней линии	1
	Узкая полоса по средней линии	2
	Широкая полоса по средней линии	3
	Рост волос в виде треугольника	4
Бедро	Отсутствие оволосенения	0
	Единичные рассеянные волосы	1
	Умеренное рассеянное оволосенение	2
	Умеренное сплошное оволосенение	3
	Интенсивное сплошное оволосенение	4
Голень	Отсутствие оволосенения	0
	Рассеянные тонкие волосы тыльной стороны	1
	Умеренное сплошное оволосенение	2
	Интенсивный сплошной рост тонких волос	3
	Интенсивный сплошной рост длинных волос	4
Плечо	Отсутствие оволосенения	0
	Единичные рассеянные тонкие волосы	1
	Умеренное рассеянное оволосенение	2
	Умеренное сплошное оволосенение	3
	Интенсивное сплошное оволосенение	4
Предплечье	Отсутствие оволосенения	0
	Рассеянные тонкие волосы тыльной стороны	1
	Умеренное сплошное оволосенение	2
	Интенсивный сплошной рост тонких волос	3
	Интенсивный сплошной рост длинных волос	4

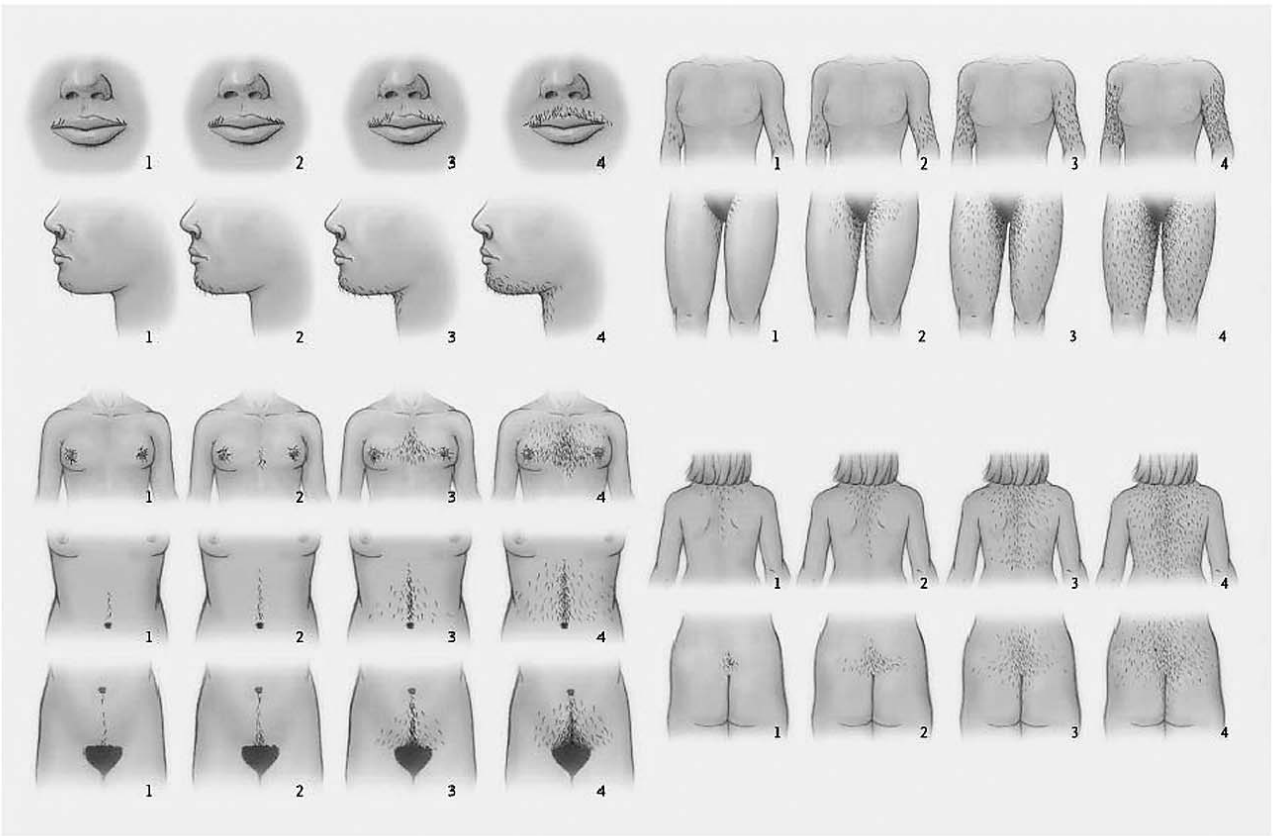


Рисунок. Оценка выраженности оволосенения различных участков тела

дию [5]. Клинические проявления дисфункции яичников при ГА также крайне разнообразны – нарушения менструального цикла от олиго- и аменореи до меноррагии, тазовые боли, ановуляция и др. Более того, даже этот клинический признак нельзя считать специфичным, поскольку значительная часть женщин с ГА имеют регулярный 28-дневный менструальный цикл, иногда при этом может быть удлинена фолликулярная фаза и/или сокращена лютеиновая фаза [8]. В то же время известно, что есть целый ряд других, не связанных с андрогенами факторов, влияющих на работу яичников, например, ожирение, расстройства пищевого поведения (что достаточно часто встречается в настоящее время), гиперпролактинемия, прием психотропных препаратов и многое другое.

Известно, что выраженная дисфункция яичников, возникшая вследствие ГА, проводит к бесплодию, однако даже в этой ситуации может произойти самопроизвольная овуляция и наступит беременность, хотя для успешного зачатия требуется больше времени и высока частота неразвивающихся беременностей и самопроизвольных абортов [6].

III. Соматическая группа симптомов

На сегодняшний день взаимосвязь между ГА и сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией, артериальной гипертензией, то есть с проявлениями метаболического синдрома, хорошо известна и не вызывает сомнения [15]. Так, было показано, что у пациенток с СПЯ распространенность различных нарушений углеводного обмена составляет более 40% [16]. Риск развития ишемической болезни сердца в 4 раза выше, чем в популяции в целом [17], избыточная масса тела или ожирение имеет место более чем у 60% пациенток с СПЯ. Следует отметить, что риск развития метаболических нарушений у женщин с ГА прогрессивно возрастает с увеличением возраста и индекса массы тела. По современным представлениям, общим и наиболее значимым звеном патогенеза различных нарушений метаболизма при ГА является инсулиновая резистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, соответственно, целесообразно при подозрении на ГА оценить как степень инсулинорезистентности, так и наличие сопутствующих метаболических нарушений. Алгоритм действий может быть следующий:

1) определение липопротеидограммы;
2) измерение артериального давления;

3) проведение стандартного орального глюкозотолерантного теста с 75 граммами глюкозы. Параллельно следует проводить определение иммунореактивного инсулина натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой с последующим расчетом индексов инсулинорезистентности (Caro, HOMA).

Индексы инсулиновой резистентности рассчитываются следующим образом:

$$\text{Индекс Caro} = \frac{\textit{Глюкоза_натощак (ммоль/л)}}{\textit{Инсулин_натощак(мЕд/л)}}$$

(норма – >0,33);

Индекс HOMA = [инсулин натощак (мЕд/мл) × × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5] (норма до 2,77).

На наш взгляд, такое обследование должно проводиться всем женщинам с подозрением на ГА при наличии абдоминального ожирения (окружность талии >80 см; IDF, 2004).

Следует отметить, что в клинике ГА могут присутствовать как симптомы из всех трех групп, так и изолированные проявления. Также степень выраженности проявлений может быть самой различной.

Особого внимания заслуживает **вирильный синдром.** Под вирильным синдромом понимается симптомокомплекс, для которого характерно наличие клинических проявлений всех трех групп: поражение сально-волосяного комплекса, репродуктивной системы и метаболические расстройства, причем с максимальной степенью выраженности. Характерные клинические проявления – это клиторомегалия, барифония, андроидное развитие мышц, атрофия молочных желез, тяжелый гирсутизм (гирсутное число >15 баллов), андроидная аллопеция. Яркая клиническая картина вирилизации обусловлена тяжелой гиперандрогенемией, обычно не остается недиагностированной, но следует помнить, что важна скорость выставления диагноза, поскольку причиной развития вирильного синдрома обычно являются гормонпродуцирующие опухоли надпочечников или яичников, реже гипертекоз яичников. Вирилизацию как крайнюю степень проявления ГА нужно исключать при быстро прогрессирующей ГА, особенно сопровождающейся олиго- или аменореей.

Итак, если мы положительно ответили на первый вопрос о наличии клинических проявлений ГА, необходимо оценить степень повышения уровня андрогенов в сыворотке крови. Еще раз хотелось бы подчеркнуть принципиальное значение последовательного ответа на поставленные вопросы, т.е. от клинических проявлений к лабораторному и инструментальному подтверждению патологического состояния. Почему при подозрении на ГА важен именно такой подход при, казалось бы, доступности определения концентрации андрогенов в плазме крови? Это обусловлено в первую очередь сложностью лабораторной диагностики как из-за определенных свойств тестостерона, так и отсутствия единых утвержденных стандартов лабораторной диагностики. На этом следует остановиться подробнее.

Наверное, одним из наиболее значимых достижений в современной эндокринологии можно считать развитие иммунологических исследований, позволяющих определять малые количества гормонов в сыворотке крови. Наиболее точными и чувствительными методами определения низких концентраций гормонов в сыворотке на сегодняшний день являются высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография и масс-спектрометрия. Однако эти методы трудоемки, дорогостоящи и требуют высокой технической квалификации, поэтому не используются в рутинной клинической практике. В российских лабораториях чаще всего используются методы иммуноферментного анализа и иммунохимии. Вместе с тем такие методы обладают различной аналитической чувствительностью при определении концентрации гормонов, что имеет колоссальное значение для определения совсем малых концентраций гормонов. Это в полной мере относится и к уровню тестостерона у женщин. Метод иммуноферментного анализа с успехом использовался лабораториями в 80–90-х годах для исследования уровня гормонов. В конце прошлого века ему на смену пришел метод иммунохемилюминесценции, обладающий на три порядка большей аналитической чувствительностью. Вместе с тем в бланках результатов вы едва ли найдете указание на используемый метод.

Результат лабораторного анализа определяется не только точностью выполнения аналитической процедуры в лаборатории, но и условиями, в которых находится пациент перед забором крови, соблюдением правил взятия, хранения, транспортировки биоматериала в лабораторию. Все это и составляет преаналитический этап, соблюдение правил проведения которого непосредственно влияет на качество лабораторного анализа. По данным литературы, доля ошибок преаналитического этапа в общем числе лабораторных ошибок составляет не менее 50%, в то время как на долю аналитического этапа приходится не более 20% ошибок. Зарубежная практика показывает, что именно стандартизация на преаналитическом этапе обеспечивает снижение лабораторных ошибок. Взятие венозной

крови для определения уровня андрогенов должно проводиться натощак **до 7-го дня менструального цикла**, накануне исключаются прием лекарственных препаратов, содержащих андрогены (тут опять нужно вернуться к бесконтрольному использованию БАД), физические нагрузки, курение. Забор крови осуществляется не позднее 2-х часов после сна и до 10 часов утра.

Транспортировать кровь нужно не позднее 60 мин после ее взятия. Если доставка в лабораторию осуществляется в течение дня, то кровь должна храниться в холодильнике при температуре +4 ^{0}C и далее доставляется в лабораторию в специальных транспортных контейнерах со льдом. Необходимо, чтобы при транспортировке соблюдались правила асептики и антисептики. Возможны отделение сыворотки крови после центрифугирования, ее замораживание при температуре –20 ^{0}C и последующее хранение в течение одного месяца. Не допускаются повторное размораживание и замораживание сыворотки.

Есть еще один важный момент в определении тестостерона. Поскольку известно, что тестостерон имеет импульсную секрецию, для более точного определения его концентрации предпочтительно брать три (а по некоторым рекомендациям, и больше) образца крови, полученных с интервалом в 20–30 минут, и объединять равные количества сыворотки из разных проб для определения тестостерона в пуле [17].

Но, наверное, самая большая проблема лабораторной диагностики тестостерона – это отсутствие референтных интервалов; значения нормы напрямую зависят от использованной тест-системы и оборудования лаборатории. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о том, что автоматизированные пробы часто не подходят для того, чтобы измерять тестостерон у женщин [17]. Автоматизированные системы являются абсолютно закрытыми, и сотрудники лабораторий не могут корректировать их работу. Более того, многие операции данной технологии являются секретом компании-производителя. Основные преимущества автоматизированных систем – высокая производительность и оперативность в выдаче результатов, а также экономическая выгода. К наборам прилагается инструкция с ожидаемым диапазоном колебаний концентрации тестостерона, предлагаемым компанией – производителем набора. Как правило, фирмы не учитывают физиологические нормальные значения, полученные референсным методом (с помощью газовой хроматографии или масс-спектрометрии), и не проводят сравнения с этим методом, а дают тот диапазон, который получен при определении тестостерона у здоровых людей их методом. Обычно компании при выпуске своей технологии ограничиваются тестированием, используя пул сывороток с высоким, средним и низким содержанием гормона. Широкое распространение автоматизированных систем и их повседневное использование в лабораториях гормонального анализа для определения тестостерона привело к возникновению ряда проблем, основная из которых – систематическое завышение результатов, что зачастую приводит к диагностическим ошибкам.

Тестостерон – главный циркулирующий андроген. Он является продуктом секреторной работы яичников и надпочечников или результатом метаболизма прогормонов (андростендиона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата – ДГЭАС) в периферических тканях, таких как кожа и жировая ткань. В зарубежной литературе используется единая норма, и единица измерений общего тестостерона составляют 20–80 нг/дл. Альтернативные единицы измерения: нмоль/л, коэффициент пересчета: нмоль/л / 0,0347 => нг/дл.

Предлагаемые нормы общего тестостерона были изучены в некоторых лабораториях г. Ростова-на-Дону и Москвы, и получены интересные результаты. Во-первых, разными лабораториями применяются различные единицы измерения, во-вторых, используются различные методы определения без указания, каким именно способом определена концентрация тестостерона. И, наконец, предлагаются различные варианты «нормы» концентрации тестостерона (*табл. 2*).

Следующая проблема лабораторной диагностики ГА заключается в том, что, как и большинство других стероидов и тиреоидных гормонов, тестостерон циркулирует в трех формах: свободной, связанной с альбумином, в комплексе со специфическим белком (глобулином), связывающим половые стероиды (ГСПС). Длительное время считалось, что биоактивная часть плазменного тестостерона – это свободный тестостерон, т.е. только эта фракция может входить в клетку и взаимодействовать с рецептором.

На сегодняшний день ясно, что процесс проникновения в клетку и взаимодействия с рецептором более сложен и доступен не только для свободной фракции тестостерона (определенной *in vitro*). Известно, что альбумин слабо связывает тестостерон, поэтому пулы свободного и связанного с альбумином тестостерона легко обмениваются, и, вероятно, обе эти фракции доступны для связи с рецепторами, т.е. являются биодоступными. Важно

Таблица 2

Особенности определения уровня тестостерона в крови в разных лабораториях

Условный номер лаборатории	Диапазон нормы	Единица измерения
1	0,09–1,3	нг/мл
2	0,1–1,2	нг/мл
3	0,08–0,86	нг/мл
4	0,05–0,7	нг/мл
5	0,3–1,2	нг/мл
6	0,04-0,66	нг/мл
7	0,07-0,65	нг/мл
8	0,13–1,08	нг/мл
9	0–2,8	нмоль/л
10	0,31–3,78	нмоль/л
11	0,45–3,75	нмоль/л
12	0,5–4,3	нмоль/л
13	9,4–56,0	нг/дл

другое, что та часть тестостерона, которая связана с ГСПС, является биологически неактивной. Конечно, для верификации ГА необходимо ориентироваться на биодоступный уровень тестостерона, но определить это лабораторно в настоящее время не представляется возможным. Имеющиеся тест-системы для определения свободного тестостерона не стандартизированы, соответственно и референтные интервалы не известны. Несмотря на это, многие российские лаборатории выполняют определение свободного тестостерона в различных биологических жидкостях и даже приводят возрастные варианты нормы. Использование таких, абсолютно недостоверных методов лабораторного обследования, особенно не подкрепленных клинической базой, может привести не только к неверной диагностике, но и к необоснованному назначению лечения. Что делать? Если мы имеем возможность измерить концентрацию общего тестостерона, уровень ГСПС и не имеем возможности достоверно измерить биодоступную фракцию тестостерона, то мы можем ее получить расчетным путем. Согласно большинству международных рекомендаций для лабораторного подтверждения ГА показано вычисление свободного тестостерона исходя из концентраций общего тестостерона и ГСПС .

Определение других андрогенов в сыворотке крови – ДГЭАС и 17-гидроксипрогестерона (ОП) – необходимо только при выявлении повышенного уровня общего тестостерона, так как приблизительно у 16% здоровых женщин, имеющих нормальные уровни общего тестостерона, уровень ДГЭАС повышен. Высокую диагностическую значимость имеет значительное повышение тестостерона (более чем на 95% превышающее среднее значение нормы) или уровня ДГЭАС >700 нг/дл, поскольку это указывает, с большой долей вероятности, на опухоль надпочечников. Определение уровня 17-ОП в плазме крови информативно в диагностике надпочечниковой гиперандрогенемии как результата недостаточности 21-гидроксилазы. Высокий уровень 17-ОП указывает на наличие дефицита этого фермента. Проводить измерение 17-ОП в фолликулярную фазу необходимо пациенткам групп риска, а именно женщинам с известным семейным анамнезом врожденных случаев дисфункции коры надпочечников (ВДКН), а также в этнических группах высокого риска, таких как евреи Ашкенази (распространенность 1 : 27), испанцы (1 : 40), славяне (1 : 50).

Для оценки степени воздействия ГА на кожный покров, репродуктивную, сердечно-сосудистую системы и метаболические функции необходимы и другие лабораторные исследования. Объем дополнительного обследования продиктован анамнезом и медицинским осмотром, а также необходимостью дифференциальной диагностики при нарушении менструальной функции и исключения следующих заболеваний: гиперпролактинемии, неклассической формы ВДКН, синдрома Иценко-Кушинга, андрогенсекретирующих опухолей, акромегалии, гипотиреоза. Таким образом, второй этап лабораторной диагностики (после клинического и лабораторного подтверждения ГА) может включать определение на 3–4 день менструального цикла лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, эстрадиола, а на 22 день прогестерона, тиреотропного гормона, гликемии натощак (а при наличии факторов риска – орального глюкозотолерантного теста), липидограммы. По показаниям возможно использование инструментальных методов обследования – трансвагинального ультразвукового исследования, при необходимости МРТ головного мозга, спиральной компьютерной томографии надпочечников, УЗИ щитовидной железы.

К сожалению, доступность методов гормонального тестирования привела к тому, что очень часто, без какой-либо диагностической гипотезы, осуществляется определение концентрации «всех» гормонов в сыворотке крови, не учитывая, что это дополнительный и далеко не всегда точный метод диагностики. Особенно это верно по отношению к определению андрогенов у женщин. В результате определение

уровня андрогенов у женщин иногда носит скрининговый характер, обследование проводится в различные сроки менструального цикла, по желанию пациентки, перед планируемой беременностью у здоровых женщин, во время беременности (особенно интересны интерпретации полученных результатов при наличии плода мужского пола). Безусловно, адекватная диагностика ГА напрямую зависит от качества работы лаборатории, ее способности обеспечить достоверность результатов. Однако нельзя забывать о том, что тщательный сбор анамнеза и оценка клинических проявлений обеспечивают самой важной диагностической информацией, тогда как гормональное тестирование должно лишь подтвердить наличие гиперандрогенемии. Это особенно важно, потому что ГА требует долгосрочной терапии и тщательного мониторинга.

Таким образом, пока не будут разработаны национальные стандарты определения тестостерона, измерение концентрации этого гормона должно проводиться только для подтверждения клинической гипотезы об имеющейся у пациентки ГА, т.е. по строгим показаниям. Определять уровень андрогенов в сыворотке крови необходимо у женщин с тяжелым гирсутизмом (счет по шкале Ferriman-Gallwey > 15 баллов), с гирсутизмом любой степени, внезапно начавшимся и быстро прогрессирующим, при сочетании гирсутизма любой степени выраженности с нарушением менструальной функции или бесплодием, центральным ожирением (окружность талии ⩾ 80 см), а также при черном акантозе, стриях, клиторомегалии, акне, устойчивых к дерматологической терапии у пациенток старше 20 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. М.: МИА, 2007. 361.
2. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 4: 37–45.
3. Goodman N., Bledsoe M., Cobin R., et al. AACE Hyperandrogenism guidelines. J Endocrinol Pract 2001; 7(2): 120–34.
4. Пищулин А.А., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. М.: РАМН, 2003.
5. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз (дифференциальная диагностика в гинекологии). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. 518.
6. Kathryn A., Martin R., Chang J., et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 4(93): 105–20.
7. Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J., et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the GRADE system. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 666–73.
8. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М., 2008. 1064.
9. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Книга 1. СПб., 1995. 224.
10. Martin K.A., Chang R.J., Ehrmann D.A., et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(4): 1105–20.
11. Mueller A., Cupisti S., Binder H., et al. Endocrinological markers for assessment of hyperandrogenemia in hirsute women. J Horm Res 2007; 67: 35–41.
12. Admoni O., Israel S., Lavi I., et al. Hyperandrogenism in carriers of CYP21 mutations: the role of genotype. J Clinical Endocrinol 2006; 64: 645–51.
13. Essah P.A., Nestler J.E. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 2006; 29: 270–80.
14. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS. Hum Reprod 2004; 19: 41–7.
15. Ehrmann D., Barnes R., Rosenfield R. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with PCOS. Diabetes Care 1999; 22: 141–3.
16. Cibula D., Citcova R., Clerici A. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with hystory of the PCOS. Hum Reprod 2000; 24: 1050–2.
17. Klee G. Laboratory techniques for recognition of endocrine disorders. Philadelphia, 2003; 1670.

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС С ПОЗИЦИИ КАРДИОЛОГА

В лекции рассмотрены современные представления о причинах, механизмах формирования и фазах развития стресса. Проведен детальный анализ связи острого и хронического стресса с развитием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Отмечено, что стресс играет одну из основных ролей в дебюте, прогрессировании и развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Охарактеризованы методы борьбы со стрессом и, в частности, медикаментозной коррекции стресса и предотвращения стресс-индуцированного поражения сердца.

Ключевые слова: стресс, сердечно-сосудистые заболевания, терапия.

The lecture observes modern data on causes, mechanisms of forming and stages of stress development. The detailed analysis of connection of acute and chronic stress with development of arterial hypertension and ischemic heart disease is performed. It was marked that stress plays and important role in debut, progress and development of complications of cardiovascular diseases. Authors give a characteristic of methods of fight against stress and, particularly, a correction of stress with medications and a prevention of stress-induced heart lesion.

Key words: stress, cardiovascular diseases, treatment.

О.М.Драпкина, Я.И.Ашихмин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Драпкина Оксана Михайловна, *д.м.н., проф., заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ММА им. И.М.Сеченова*

Адрес: *119992 Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1*

Введение

Столь часто употребляемый сегодня термин «стресс» пришел в медицину из физики, где он обозначал любую нагрузку, давление, силу, прикладываемую к системе.

В отношении психической сферы слово «стресс» впервые было употреблено Гансом Селье в 1926 г., обратившим внимание на то, что у пациентов, страдающих от самых разных заболеваний, есть ряд общих жалоб и симптомов: потеря аппетита, мышечная слабость, тахикардия, тахипноэ, повышение артериального давления (АД), снижение работоспособности, ослабление памяти, внимания и иные черты невротического расстройства. Спустя несколько лет (1931–1932 гг.) Ганс Селье назвал эти симптомы неспецифической или стресс-реакцией организма на любые раздражители, не только экстремальные, но и просто новые. Впоследствии он развил теорию о том, что стресс-реакция – это необходимое звено формирования индивидуальной адаптации организма к новым условиям. Полная свобода от стресса, по мнению Селье, означала бы смерть [1].

Стресс (от англ. *stress* – давление, нажим, напор; гнет; нагрузка; напряжение) – неспецифическая (общая) реакция организма на воздействие (физическое или психологическое), нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом). Понятие стресса очень многогранное. Каждый специалист видит в нем свой смысл: молекулярный биолог – «клеточный стресс» (например, температурный, при тепловом шоке или генетический, при вирусной экспансии); ангиолог – эндотелиальный (так называемое *напряжение сдвига*) или гемодинамический стресс (при гипертоническом кризе). Но нам наиболее интересен ментальный стресс, которому и посвящена настоящая работа, важнейший с позиции психиатра и во многом недооцененный кардиологами.

На наш взгляд, подразделение стресса на положительный (эустресс) и отрицательный (дистресс) несколько механистично, эти формы легко переходят друг в друга, поэтому мы не будем использовать эти термины в данной работе.

Острейший стресс и сердце

Общепринятая точка зрения такова, что лечением острого стресса должны заниматься в первую очередь психиатр или медицинский психолог. Роль этих специалистов нельзя недооценить при чрезвычайных ситуациях, терактах, военных действиях. Но в некоторых ситуациях именно помощь кардиолога определяет прогноз больного. Приведем один из таких примеров. Японская женщина перенесла тяжелейший стресс, ввиду потери супруга. Спустя бессонную ночь ощутила резкую интенсивную боль за грудиной, сочетающуюся с выраженной инспираторной одышкой в покое. Вызвала бригаду скорой помощи и поступила в крупный госпиталь, где в связи с подозрением на острый инфаркт миокарда была выполнена коронарография, показавшая отсутствие даже минимального поражения коронарных артерий. Интервенционные кардиологи на этом не остановились и выполнили вентрикулографию, которая показала выраженное изменение формы левого желудочка – из нормальной, близкой к эллиптической, она стала гантелевидной. Отмечались снижение фракции выброса левого желудочка. Был установлен диагноз тако-тсубо кардиомиопатии, который переводится с японского как «синдром разбитого сердца» [2].

Патогенез этого заболевания изучен не столь хорошо, однако этиология – острый стресс – сомнений не вызывает. Наиболее вероятно, что «взрыв» катехоламинов в крови приводит к развитию контрактуры миокарда и формированию динамической аневризмы. Состояние пациентов может быть тяжелым, но в большинстве случаев при условии надлежащего лечения функция и форма левого желудочка практически полностью восстанавливаются.

Тако-тсубо кардиомиопатия – самый яркий пример стресс-индуцированной болезни сердца, от которого мы будем отталкиваться как от крайнего случая. Инфаркт миокарда также может провоцироваться стрессом, однако главенствующую роль в развитии инфаркта играет предсуществующее поражение коронарных артерий, о чем подробнее будет сказано ниже.

Стресс и смертность в России

По смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – около 1,2 млн. в год – наша страна занимает печальное первое место в мире, при этом смертность мужчин в возрасте 35–74 лет в некоторых странах составляет более 3 тыс. человек на 100 тыс. населения в год [3]. Если рассматривать проблему с механистической точки зрения, то наиболее значимыми факторами, определяющими такое положение вещей являются артериальная гипертензия (АГ), курение, нарушение липидного обмена, ожирение, неправильное питание и злоупотребление алкоголем [4].

В то же время подоплекой развития многих этих состояний при детальном рассмотрении может оказаться именно хронический стресс. Косвенно об этом свидетельствует рост уровня смертности мужчин в период тяжелых социальных и экономических преобразований (особенно с 1990 по 1996 г.). В течение длительного времени традиционной чертой российского общества являлась *общинность*. Люди советского поколения не всегда имеют достаточный запас «пластичности» для того, чтобы адаптироваться к современным условиям, что часто приводит к росту уровня стресса, изоляции и деструктивному поведению.

Динамика течения стресса

Жизнь немыслима без эмоций, которые играют важную биологическую роль:

- позволяют субъективно оценить существующие потребности;
- охарактеризовать их (то есть определить величину, качественные характеристики);
- дают возможность определить благоприятные и неблагоприятные влияния на организм в соответствии с социальной или биологической потребностью;
- позволяют из множества социальных или биологических потребностей выделить наиболее значимую в данный момент.

Общеизвестно, что **острый стресс** умеренной силы в большинстве случаев имеет протективное значение, выделяющиеся при этом в больших количествах катехоламины быстро реализуются при надлежащем уровне физической активности. В случае хронического стресса, протекающего на фоне «неправильного образа жизни», имеется высокий риск развития болезней сердца и сосудов.

Последствия стресса во многом зависят от силы стрессора. При умеренном уровне стресса вначале наступает фаза шока, когда показатели функционального состояния снижаются, растет тревога, но затем – в следующую за ней фазу противошока – функциональное состояние постепенно восстанавливается. И, что наиболее важно, после выхода из фазы противошока, резистентность к стрессору повышается и становится больше исходной, что имеет важное приспособительное значение. Этот феномен хорошо известен во многих областях медицины и биологии, в частности, так возрастает

резистентность к ишемии после ишемического прекондиционирования, снижается чувствительность к нагреванию после теплового шока [5].

Но в случае действия стрессоров чрезвычайной силы ситуация меняется: фаза шока заметно глубже, протекает тяжелее, и функциональное состояние никогда не возвращается к исходному уровню. Так, в ряде случаев тако-тсубо кардиомиопатия приводит к стойкой диастолической дисфункции миокарда [6].

Клиницист может распознать стресс-реакцию по следующим физиологическим изменениям:

- росту концентрации оксикортикостероидов и кортизола в крови;
- нарушению синергизма симпатического и парасимпатического отделов нервной системы;
- развитию эозинопении, лимфопении, нейтрофилеза;
- значимому падению иммунной реактивности (обычно по нескольким показателям: падение уровня гамма-глобулиновой фракции крови, снижение фагоцитарного индекса, уменьшение количественных показателей церулоплазмина);
- гипер- или гипогликемии;
- азотемии и протеинурии;
- снижению вариабельности сердечного ритма.

Хронический стресс приводит к повышению соотношения кортизол/катехоламины. Ввиду истощения продукции катехоламинов развивается выраженный дефицит их свободных форм, часто протекающий параллельно с десенсетизацией соответствующих рецепторов. Достаточно рано нарушается иммунный гомеостаз в первую очередь, нарушается работа Т-звена иммунной системы, что приводит к важным последствиям, например, к обострению грибковых заболеваний и, возможно, прогрессированию атеросклероза.

Параллельно происходит повышение интенсивности перекисного окисления липидов, ведущего к свободнорадикальному повреждению мембран клеток, в том числе кардиомиоцитов, гладких миоцитов сосудистой стенки и эндотелиоцитов. На клеточном уровне процессы катаболизма начинают преобладать над анаболизмом.

Общая модель стресса представлена на *рисунке 1.*

Круг наиболее часто встречающихся заболеваний, дебют и прогрессирование которых связаны со стрессом, включает в себя следующие:

- язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- функциональные расстройства ЖКТ, в том числе синдром раздраженного кишечника, запоры;
- иммунодефицит;
- **ишемическая болезнь сердца;**

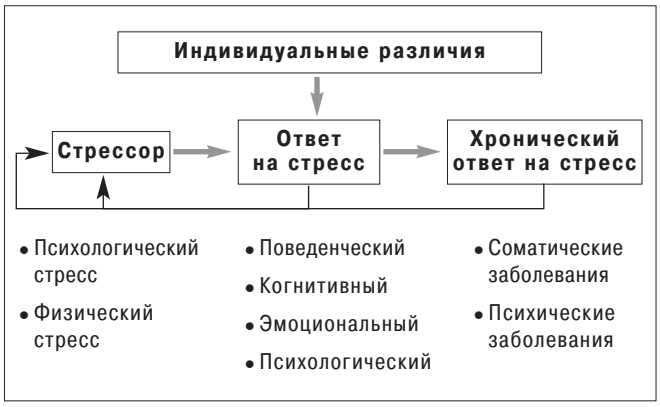


Рисунок 1. Общая модель стресса (адаптировано из [7])

- **инфаркт миокарда;**
- **эссенциальная гипертензия;**
- **ожирение;**
- **нейроциркуляторная дистония;**
- невротические и обсессивно-компульсивные расстройства;
- потеря либидо и эректильная дисфункция;
- депрессия;
- алкоголизм и наркомания;
- кожные заболевания (грибковые, нейродермит, атопический дерматит).

Личностные факторы

На связь между личностными особенностями и развитием тех или иных заболеваний указывал Вильям Ослер. Знание о личности пациента «коварный» Ослер умело использовал для планирования тактики лечения [8].

Сегодня хорошо известно, что инфаркт миокарда развивается наиболее часто у больных с особой моделью поведения, которая получила название типа личности А, который характеризуется чрезмерной возбудимостью, агрессивностью и амбициозностью, часто в сочетании с поглощенностью работой, ограничением отдыха и гипертрофированным чувством нехватки времени. Они считают, что для того, чтобы окружающие *их любили*, им следует постоянно добиваться *успехов*, что приводит к деструктивному поведению.

Помимо личностей типа А, болезни сердца часто выявляются у лиц с циклотимией и маниакально-депрессивными расстройствами. В (гипо)маниакальную фазу они могут эффективно и плодотворно работать, создают впечатление исключительно энергичных людей, но в депрессивную фазу эта энергия «никуда не девается», она лишь обращается в саморазрушение и при этом часто соматизируется, дебютируя болезнями сердца [9].

Лица с типом личности А более склоны попадать в стрессовые ситуации, при этом часто происходит соматизация, поэтому многие современные психотерапевты считают ишемическую болезнь сердца психосоматическим заболеванием [9].

Другой тип реагирования, при котором преобладают изоляция и депрессия, также, по всей видимости, связан с прогрессированием атеросклероза. Еще одна распространенная реакция на стресс – «заедание стресса», особенно опасная при «сберегательном» фенотипе, является, по всей видимости, одним из ключевых этиологических факторов метаболического синдрома.

Несколько иначе протекает стресс, когда он является не одной из причин дебюта сердечно-сосудистых заболеваний (как у личностей типа А), а наслаивается на уже существующее заболевание, в частности, атеросклероз сосудов головного мозга. Сегодня известно, что тяжелое поражение головного мозга у больных АГ может развиваться и при ее безынсультном течении. Морфофизиологическим субстратом в данном случае являются обширные поражения белого вещества головного мозга, диагностика которых стала доступна благодаря новым методам нейровизуализации, в частности магнитно-резонансной томографии, выполненной в режимах FLAIR и диффузной тензорной визуализации [10]. Такие больные часто заторможены, у них отмечается парциальная анозогнозия, снижение самокритики. Нередко эти лица низко оценивают собственную жизнь, нерациональны (*«Таблетки пить все равно не буду!.. Я умру?.. – И что?»* или *«Был один инсульт, и пусть будет второй, я все равно таблетки [антигипертензивные средства] постоянно принимать не собираюсь, они печени вредят!»*). При неврологическом осмотре у них часто выявляется деменция различной степени тяжести [10].

У более молодых лиц реакция на стресс зачастую приводит к активации следующих механизмов, первично защитных, но быстро преобразующихся в патологические:

- психологическая защита (уход в работу, в болезнь, регрессия, конверсия и т.д.);
- асоциальное поведение;
- самодеструктивное поведение, в том числе алкоголизм, наркомания, табакокурение, опасные увлечения (парашютный спорт, обжорство, ралли, небезопасные половые связи);
- аутизм, депрессия, суицидальное поведение;
- соматизация.

Последний механизм наиболее интересен для практикующих кардиологов. По всей видимости, он работает по принципу «рвется там, где тонко», то есть поражается наиболее скомпрометированная система организма, причем важную роль здесь играет генетическая предрасположенность.

Стресс и эссенциальная АГ

По всей видимости, стресс – один из ведущих факторов развития эссенциальной АГ. Многие российские авторы, в числе которых блестящий клиницист Г.Ф. Ланг, указывали на ведущую роль корково-подкорковой диссоциации в патогенезе АГ [11]. Сегодня продолжается изучение тонких подробностей нарушения нейро-сосудистого сопряжения, приводящего к стойкому повышению АД. Современная модель стресса при эссенциальной АГ в общем виде представлена на *рисунке 2* [12].

В качестве стрессора в данном случае, как правило, предстает социальный стресс, который влечет за собой острый ответ: когнитивный – восприятие стресса, эмоциональный – тревогу и раздражение, физиологический – повышение ЧСС и АД. Сегодня иммунная система (в частности, $CD3^{+}CD4^{-}CD8^{-}$ Т-клетки) представляется важным связующим звеном между стрессом и АГ [13]. В дальнейшем при содействии соответствующих личностных, генетических и поведенческих факторов формируются стойкие изменения, способствующие поддержанию АД на более высоком уровне, что ведет к поражению органов-мишеней. Безусловно, при уже сформировавшейся АГ острый стресс – один из основных факторов, ведущих к резкому повышению АД и гипертоническому кризу [2, 9].

Рисунок 2. Модель стресса при эссенциальной АГ (адаптировано из [12], с изменениями)

Стресс и ишемическая болезнь сердца (ИБС)

«Классическая модель» факторов риска ИБС, учитывающая возраст, пол, уровень АД, липиды крови, отношение к курению обладает предсказательной точностью расчета риска дебюта и прогрессирования ИБС порядка 50–60%. В том случае, если использовать дополнительные факторы риска, такие как уровень С-реактивного белка, семейный анамнез, кардиометаболические, генетические и новые биохимические факторы, можно дополнительно повысить точность на 10–20%. По всей видимости, потеря 20–50% точности прогноза «в сухом остатке» определяется не случайностью, а именно фактором стресса, количественная оценка которого (и особенно аспектов соматизации) – достаточно сложная задача даже для опытного психиатра. Ранние стадии индукции стрессом коронарной болезни плохо изучены, поэтому в данной работе мы сконцентрируемся на описании более поздних звеньев.

Реакция сердца на острый стресс может включать в себя [14]:

- асимптомную ишемию миокарда, появляющуюся как у пациентов с ИБС, так и здоровых лиц;
- очаговое снижение сократимости миокарда (по всей видимости, и диастолического расслабления);
- ухудшение вазомоторной функции коронарных артерий;
- дестабилизацию мембран и ионных каналов, ведущую к росту проаритмогенного потенциала.

Обусловленная стрессом активация симпатической нервной системы – один из основных патогенетических механизмов, ведущих к клиническому дебюту ИБС (*рис. 3*).

Стресс и эмоциональные переживания связаны с основным и наиболее тревожным симптом ИБС – болью за грудиной. В официальных рекомендациях Европейского общества кардиологов физическая нагрузка и стресс приводятся в ряду основных факторов, вызывающих приступ ангинозной боли, вероятным механизмом при этом представляются спазм артерии в месте атеросклеротического сужения (*рис. 4*) и рост энергопотребления миокарда.

Стресс запускает в кардиомиоцитах следующий каскад адаптивных реакций:

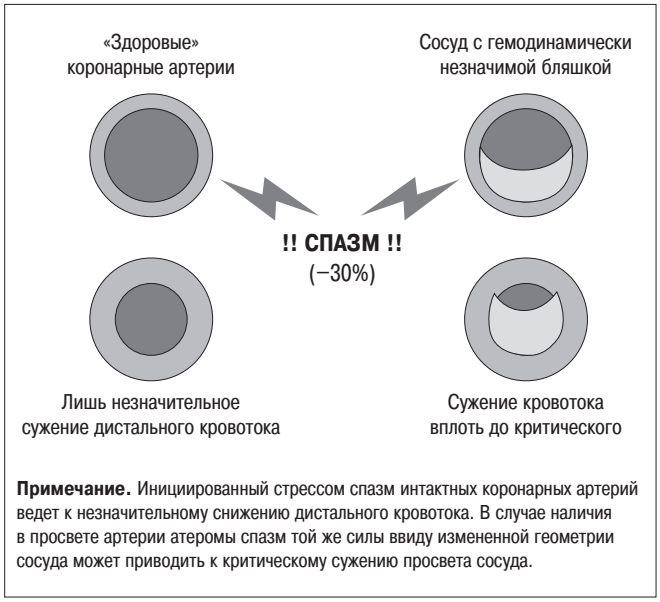
1) компенсацию нарушений энергетического обеспечения, интенсификацию синтеза АТФ в процессе гликолиза, а также тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях;

2) защиту мембран и ферментов клеток путем:

– повышения активности факторов антиоксидантной защиты;

– повышения активности ферментов детоксикации микросом;

3) уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкости в клетках путем:



Примечание. Инициированный стрессом спазм интактных коронарных артерий ведет к незначительному снижению дистального кровотока. В случае наличия в просвете артерии атеромы спазм той же силы ввиду измененной геометрии сосуда может приводить к критическому сужению просвета сосуда.

Рисунок 4. Эмоциональные переживания как причина возникновения боли за грудиной у больных с ИБС

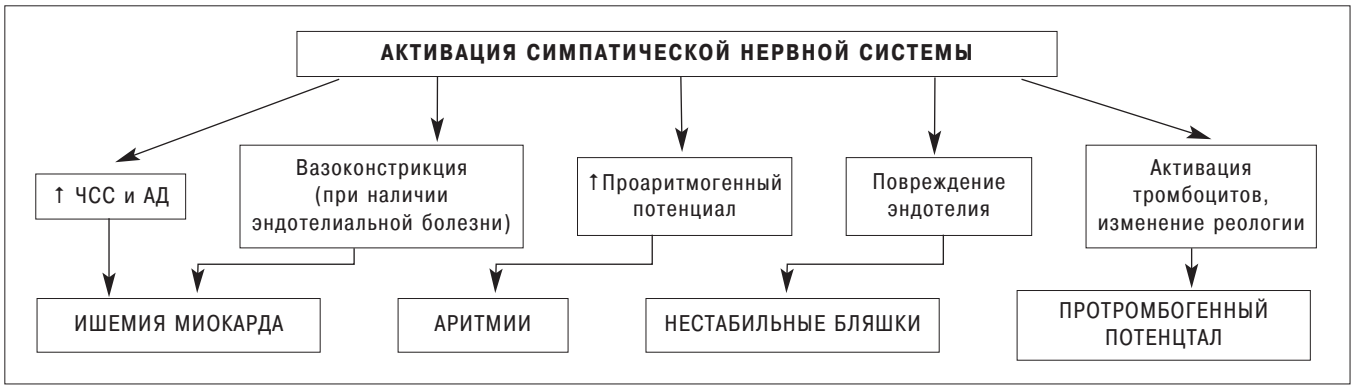


Рисунок 3. Патологические механизмы реализации негативных эффектов активации симпатической нервной системы

– снижения степени нарушения энергообеспечения;

– снижения степени повреждения мембран и ферментов;

– активации буферных систем;

4) устранение нарушений в генетической программе клетки путем ликвидации разрывов в нитях ДНК и измененных ее участков;

5) компенсацию расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов:

– изменяя число и функциональность рецепторов клетки;

– изменяя активность аденилат- и гуанилатциклазной систем;

– усиливая синтез белков теплового шока (стресс-белков).

Адаптационные возможности кардиомиоцитов не безграничны, и вслед за фазой адаптации при продолжении воздействия стрессора возникает фаза дезадаптации, характеризующаяся следующим (цитировано по [2]):

- десенсетизацией β-адренорецепторов;
- разрушением мембран, «слущиванием» цитохрома С из межмембранного пространства митохондрий (что ведет к апоптозу);
- оксидативным повреждением (когда недавние «союзники», включая NO и iNOS, становятся «злейшими врагами»);
- патологической гипертрофией и ремоделированием миокарда;
- перегрузкой саркоплазмы кальцием.

Последний механизм заслуживает более пристального рассмотрения. Основную роль в регуляции цикла «сокращение-расслабление» кардиомиоцита играют ионы кальция. После того, как волна возбуждения захватывает очередной кардиомиоцит, открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы. Они «запускают» небольшое (недостаточное для развития систолы!) количество ионов кальция внутрь саркоплазмы. Эти ионы кальция служат мощным триггером, открывающим другие кальциевые каналы – каналы саркоплазматического ретикулума, в котором запасены гигантские объемы кальция, которые лавинообразно устремляются в цитоплазму и, взаимодействуя с белками саркомеров, приводят к сокращению кардиомиоцита. Но кальций затем нужно срочно удалить из саркоплазмы, иначе не будет возможна диастола. И здесь инициированная стрессом перегрузка кальцием саркоплазмы приводит к нарушению расслабления кардиомиоцитов и нарушению диастолы. Бороться с этим процессом можно, например, с помощью блокатора кальциевых каналов изоптина, который блокирует кальциевые каналы цитоплазмы и предотвращает переполнение саркоплазмы кальцием.

Интересно, что индуцированная стрессом перегрузка кальцием также представляется одним из основных путей гибели нейронов. Сегодня изучен путь смерти нейронов при стрессе, завязанный на так называемую токсичность, обусловленную возбуждением (*excitotoxicity*). Он заключается в общих чертах в следующем. Самые активные и «нужные» нейроны берут на себя бóльшую часть работы, «перевозбуждаются» (в первую очередь благодаря активации NMDA-рецепторов), при этом нарушается целостность их мембран, растет концентрация ионов кальция в цитоплазме, а затем активируются процессы апоптоза [15].

Головной мозг с «выгоревшими» важнейшими нейронами (показано, например, выраженное уменьшение объема гиппокампа у лиц, подверженных стрессу и депрессии) труднее адаптируется, сопротивляемость стрессу падает, порочный круг замыкается.

Методы борьбы со стрессом и предотвращения стресс-индуцированного поражения сердца

Нам представляется важным разделить методы защиты от стресса на два уровня: «верхний», реализующийся на уровне нервной системы, с которым, как правило, работают специалисты по психическому здоровью, и «нижний», заключающийся в попытке закрыть, защитить «эффекторы» стресса, включая сердце.

Методы стресс-менеджемента и лечения депрессии «верхнего уровня» включают в себя:

- немедикаментозные меры:

– психотерапию (в т.ч. поведенческая, гештальт-терапия, методы с использованием биологической обратной связи, аутотренинг);

– ароматерапию, традиционную китайскую медицину;

– дзен, йога, дыхательные практики;

– акупунктуру, акупрессуру;

– физиотерапию (например, электросон);

– религию, которая дает успокоение;

– социальную и семейную поддержку;

– гомеопатию (эффективность не доказана, по всей видимости, действенность обусловлена эффектом плацебо);

- медикаментозные меры:

– анксиолитики (могут применяться при остром стрессе);

– селективные и неселективные ингибиторы

обратного захвата моноаминов, в том числе серотонина;

– селективные активаторы обратного захвата серотонина (мощные адаптогены, применение которых приводит к достоверному увеличению объема гиппокампа);

– ингибиторы моноаминоксидазы А;

– ноотропы и адаптогены, включая олигопептиды (эффективность не доказана!);

– агонисты мелатонина (эффективность изучается);

– комбинированная терапия;

– селективная стимуляция черепно-мозговых нервов.

Не все указанные методы доказали эффективность у кардиологических больных. В исследовании SADHEART, изучавшем эффективность сертралина в лечении больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда спустя 24 недели в группе сертралина была отмечена более низкая смертность, хотя этот результат и не был подтвержден статистически [16].

Существует мнение, что в некоторых случаях антидепрессанты могут быть опасны. В современной литературе описаны случаи формирования зависимости от пароксетина, сертралина, тианептина [17]. Кроме того, высокий риск суицида отмечается в первые месяцы приема, помимо этого спустя 1–3 года эффективность терапии снижается. Среди контраргументов можно привести повышение качества жизни пациентов, принимающих антидепрессанты и малое количество соматических побочных эффектов у новых *life-friendly* препаратов.

Эффективность антистрессовой поведенческой психотерапии была продемонстрирована L.Berkman и соавт., показавших возможность снижения риска сердечно-сосудистых катастроф в четыре раза у больных с ИБС спустя три года наблюдения [18]. Сегодня доказана клиническая эффективность и других методов психотерапии. В то же время психотерапия не лишена недостатков, среди которых следует указать исключительно высокую стоимость, длительность, зависимость эффекта от опыта терапевта, невозможность применения некоторых методов у пожилых лиц.

Следует отметить, что внутренняя картина болезни зачастую сильно отличается от того, какой ее представляет лечащий врач, что определяет важность использования кардиологами психотерапевтических практик начального уровня, включающих выслушивание больного, разъяснение в понятной ему форме аспектов болезни, придание позитивных стимулов к выздоровлению и т.д. Эти подходы в российской популяции, особенно при лечении терминальных больных, могут быть не менее важными, чем медикаментозное лечение.

Борьба со стрессом «на нижнем уровне», расщепление связи между стрессом и болезнью сердца – часть ежедневной работы каждого практикующего кардиолога.

Основные фармакологические средства с доказанной эффективностью включают в себя:

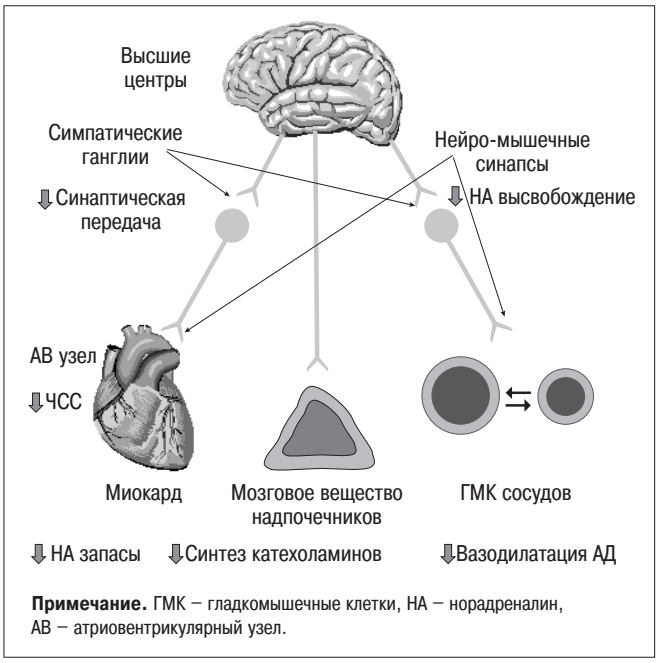
- блокаторы кальциевых каналов (в первую очередь Изоптин СР). Уменьшают перегрузку клеток кальцием, устраняют гиперактивацию симпатической нервной системы, опосредованно через снижение активности симпатической нервной системы снижают секрецию ренина и уменьшают работу сердца;
- β-адреноблокаторы (приводят к уменьшению повреждения, обусловленного катехоламинами, устраняют гиперактивацию симпатической нервной системы, снижают секрецию ренина, стимулируют ресенсетизацию β-адренорецепторов и уменьшают работу сердца);
- статины (снижают интенсивность воспаления, индуцируют синтез белков теплового шока, «укрепляют» фиброзную покрышку нестабильных бляшек);
- блокаторы ангиотензиновых AT_1-рецепторов (помимо снижения АД, блокируют указанные рецепторы, в т.ч. в головном мозгу, что, возможно, объясняет их эффективность в профилактике инсульта и деменции).

Применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, на наш взгляд, имеет под собой наиболее прочный патофизиологический базис. Их действие реализуется практически на всех уровнях активированной стрессом симпатической нервной системы (*рис. 5*) – в кардиомиоцитах, коронарных артериях и головном мозге.

Применение верапамила, в отличие от недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов амлодипина, приводит к выраженному снижению уровня норадреналина плазмы крови (*рис. 6*).

Немаловажно, что антистрессовый эффект верапамила столь значителен, что отечественные психиатры в настоящее время используют на практике очень высокие дозы Изоптина СР в случае резистентности к нейролептикам и, вместе с трициклическими антидепрессантами, для выведения из «большого депрессивного эпизода», лечении панических расстройств.

Механизмом действия могут служить предотвращение смерти нейронов, обусловленной перевозбуждением (*excitotoxicity*) и перегрузкой кальцием, стабилизация клеточных мембран.



Примечание. ГМК – гладкомышечные клетки, НА – норадреналин, АВ – атриовентрикулярный узел.

Рисунок 5. Действие верапамила на эффекторы симпатической нервной системы

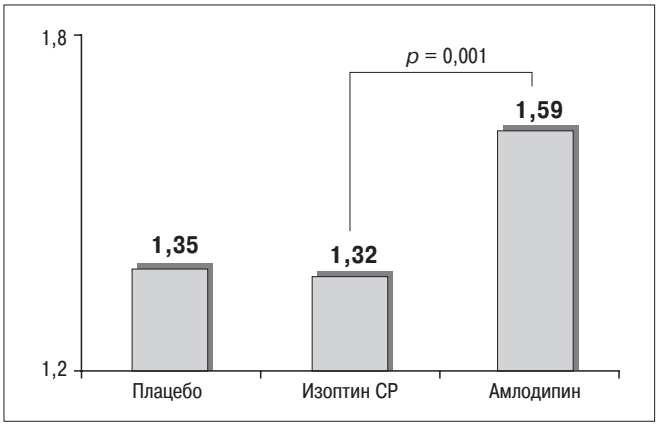


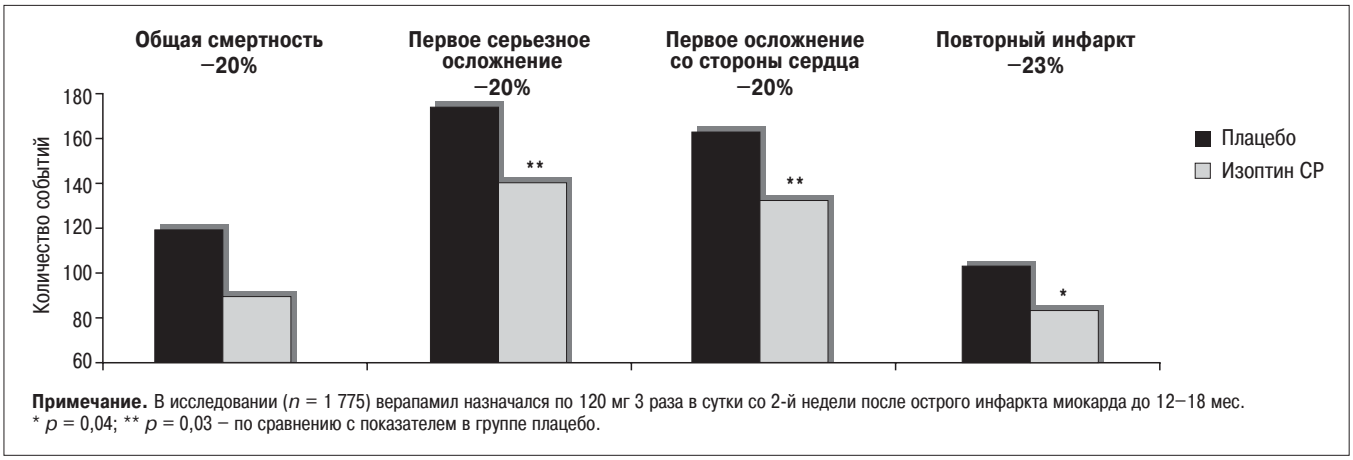
Рисунок 6. Концентрация норадреналина в плазме на фоне применения Изоптина СР, по данным исследования VAMPHYRE [19]

Кардиологи используют Изоптин СР в лечении нарушений ритма, АГ и ИБС. Важно, что Изоптин СР доказал свою эффективность по предупреждению серьезных осложнений и по снижению общей смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда, в исследовании DAVIT II (*рис. 7*) [20].

Изоптин эффективно предотвращает спазм коронарных артерий, что обусловливает снижение приступов ангинозных болей у пациентов со стенокардией. Один из важнейших эффектов Изоптина СР – мягкое снижение ЧСС. Мета-анализ 12 крупных рандомизированных исследований показал, что снижение ЧСС на 10 ударов в минуту у пациентов с ИБС приводит к снижению риска смерти на 26%. Кроме того, верапамил обладает выраженным нефропротективным эффектом, его применение, особенно совместно с ингибиторами АПФ, приводит к значительному снижению протеинурии.

Заключение

Стресс играет одну из основных ролей в дебюте, прогрессировании и развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Фактор стресса должен учитываться практикующими врачами при планировании терапевтической тактики и определении прогноза. При высоком уровне стресса, развитии неврозов и психозов у соматических пациентов следует прибегать к помощи специалистов по психическому здоровью. Назначение препаратов «двойного действия» (например, Изоптин СР), защищающих как органы-мишени стресса и болезней сердца, так и обладающих центральным стресс-протективным эффектом, может быть оправданной тактикой у пациентов с болезнями сердца и высоким уровнем стресса.



Примечание. В исследовании (n = 1 775) верапамил назначался по 120 мг 3 раза в сутки со 2-й недели после острого инфаркта миокарда до 12–18 мес.
* p = 0,04; ** p = 0,03 – по сравнению с показателем в группе плацебо.

Рисунок 7. Эффективность верапамила у больных, перенесших инфаркт миокарда, включенных в исследование DAVIT II [20]

Литература

1. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 1936; 138: 32.
2. Zipes D.P. Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. NY, 2007.
3. Rosamond W., Flegal K., Furie K., et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117(4): 25–146.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Алкоголь и сердце. Российские медицинские вести 2008; 2: 69–77.
5. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции. Российские медицинские вести 2008; 1: 56–70.
6. Roik M., Scislo P., Kochanowski J., et al. Tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction – A new cause of diastolic heart failure. Int J Card 2008; 127: 102–4.
7. Larkin K. Stress and hypertension. Yale, 2005.
8. Siegenthaler's Differential Diagnosis in internal medicine. Thieme, 2007.
9. Курпатов А. Психосоматика. М., 2007.
10. Bretler M. White matter lesions in the elderly. European Hypertension Congress. Milan, 2009.
11. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М., 1950.
12. Contributions towards evidence-based psychocardiology. Ed. by Jordan J., Barde B., Zeiher A. WG, 2006.
13. Guzik T., Hoch N., Brown K., et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. J Exp Med 2007; 204(10): 2449–60.
14. Heart disease: environment, stress and gender. Ed. by G.Weidner. IOS Press, 2002.
15. Waxman S. Molecular neurology. Elsevier, 2007.
16. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002; 288(6): 701–9.
17. Vuković O., Marić N.P., Britvić D. et al. Efficacy, tolerability and safety of tianeptine in special populations of depressive patients. Psychiatr Danub 2009; 21(2): 194–8.
18. Berkman L.F., Blumenthal J., Burg M., et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. JAMA 2003; 289(23): 3106–16.
19. Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K., et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. Am J Hypertens 2001; 14(11): 1083–9.
20. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). Am J Cardiol 1990; 66(10): 779–85.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из самых опасных экстрагенитальных заболеваний, которое ассоциируется с высоким риском развития перинатальных и акушерских осложнений. Любая беременность сама по себе является риском развития ГСД. По данным масштабных эпидемиологических исследований ГСД диагностируется примерно у 4% беременных кавказоидной расы. Распространенность и заболеваемость ГСД в нашей стране не известна. В статье рассматриваются вопросы организации программы скрининга и диагностики ГСД, ведению беременности и родов.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, осложнения, скрининг.

Gestational diabetes (GD) is one of the most dangerous extra genital diseases that are associated with high risk of perinatal and obstetric complications. Every pregnancy by itself is the risk factor of GD development. According to the data of large epidemiological studies, GD arises in 4% of Caucasian pregnant women. The prevalence and morbidity of GD in our country is unknown. The article observes the questions of screening and diagnostics of GD program organization, management of pregnancy and delivery.

Key words: gestational diabetes, pregnancy, complications, screening.

А.К.Рагозин

Российский государственный медицинский университет, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Рагозин Антон Константинович,
к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии РГМУ

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

Сахарный диабет (СД) – группа метаболических заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие дефекта секреции инсулина, дефекта действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999) [1].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – гипергликемия, относящаяся к категориям «сахарный диабет» или «нарушенная толерантность к глюкозе», возникшая или впервые выявленная во время беременности, причем не исключается возможность того, что нарушение углеводного обмена могло предшествовать беременности, но оно не было установлено.

Эпидемиология

По данным масштабных эпидемиологических исследований ГСД диагностируется примерно у 4% беременных кавказоидной расы. Распространенность ГСД может варьировать от 1 до 14% (в среднем 7%), что зависит от анализируемой популяции женщин и частоты применения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), применяемого для диагностики заболевания. Распространенность и заболеваемость ГСД в нашей стране не известна, так как эпидемиологические исследования в соответствии с международными стандартами изучения этой проблемы не проводились. Также плохо организована программа скрининга и диагностики ГСД.

Классификация

В настоящее время принята так называемая этиологическая классификация СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999 г.) [1].

- **СД тип 1** – развивается вследствие деструкции β-клеток, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности. Выделяют аутоиммунный и идиопатический СД 1 типа.
- **СД тип 2** (возможны варианты: от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее).
- **Другие специфические типы диабета:**
  – генетические дефекты β-клеточной функции;
  – генетические дефекты в действии инсулина;
  – болезни экзокринной части поджелудочной железы;

– эндокринопатии;
– диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями;
– инфекции;
– необычные формы иммунно-опосредованного диабета;
– другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.

- **Гестационный сахарный диабет.**

Нарушения углеводного обмена, встречающиеся во время беременности, делятся на две большие группы: **предгестационный СД** и собственно **ГСД.** Согласно этиологической классификации СД первую группу составляют случаи СД 1 и 2 типа, а также другие типы СД, выявленные до наступления беременности. Вторую группу – случаи СД, выявленные во время беременности.

Особенности обмена веществ во время беременности

Физиологические изменения обмена веществ, связанные с естественным течением беременности, при непринятии своевременных мер могут приводить к различным осложнениям при ГСД, включая декомпенсацию СД.

Развивающийся плод постоянно получает от матери питательные вещества, прежде всего глюкозу как основной источник энергии. Содержание глюкозы в организме плода на 10–20% ниже, чем у матери; такое различие в концентрации глюкозы способствует увеличению ее переноса от матери к плоду посредством облегченной диффузии. Инсулин через плаценту не проникает (*табл. 1*).

В отличие от глюкозы процесс поступления аминокислот в систему кровообращения плода энергозависим. Активный перенос аминокислот через плаценту, в частности аланина, приводит к тому, что печень матери лишается большей части субстрата, используемого в процессе глюконеогенеза. В результате возникает необходимость в других источниках энергии для восполнения метаболических потребностей матери. В связи с этим в ее организме усиливается липолиз, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и кетоновых тел в крови. Этот защитный механизм назван феноменом «быстрого голодания». Он предусматривает моментальную перестройку обмена веществ у матери с углеводного на жировой при малейшем ограничении поступления глюкозы к плоду.

Во второй половине беременности потребность плода в питательных веществах при еще более

Таблица 1

Физиологические изменения обмена веществ во время беременности

Изменения	Причины
Углеводный обмен	
Снижение уровня гликемии натощак (на 0,5–1,0 ммоль/л)	• Клиренс глюкозы • Доступность субстратов глюконеогенеза (аланин) • ↑ потребление глюкозы фетоплацентарным комплексом • Снижение продукции глюкозы печенью
Повышение постпрандиальной гликемии	• Особенности работы желудочно-кишечного тракта во время беременности
Белковый обмен	
Снижение количества циркулирующих аминокислот	• Снижение образования аминокислот в мышечной ткани за счет подавления протеолиза гормонами фетоплацентарного комплекса и инсулином • Повышение потребления аминокислот периферическими тканями и фетоплацентарным комплексом
Жировой обмен	
Активизация липолиза	• Повышение уровня плацентарного лактогена
Повышение кетогенеза	• Повышение уровня плацентарного лактогена
Повышение уровня триглицеридов в крови	• Активизация синтеза из-за повышения уровня основного субстрата – свободных жирных кислот и стимуляции эстрогенами • Снижение клиренса из-за повышения активности липопротеинлипазы жировой ткани • Повышение калорийности пищи

быстрых темпах его роста по-прежнему остается важным фактором, определяющим метаболический статус матери. Однако в эти сроки начинает проявляться контринсулиновый эффект беременности, который в первую очередь связан с активизацией синтеза гормонов фетоплацентарного комплекса: плацентарного лактогена и прогестерона. Плацентарный лактоген является периферическим антагонистом действия инсулина. Кроме того, этот гормон обладает мощной липолитической активностью, что приводит к увеличению концентрации свободных жирных кислот, которые сами по себе снижают чувствительность мышечной ткани к инсулину. Повышается уровень диабетогенных гормонов матери и в первую очередь стероидов, таких как кортизол, прогестерон, эстрогены. Все это вместе с резким снижением физической активности беременной, повышением калорийности потребляемой пищи, прибавкой веса, снижением постпрандиального термогенеза приводит к выраженной инсулинорезистентности, достигающей уровня 70% от нормальных значений. Однако у здоровой женщины при нормальных эндогенных резервах инсулинорезистентность компенсирована. Повышается и первая, и вторая фазы секреции эндогенного инсулина в целом в три раза. Это происходит за счет прямого инсулиномиметического влияния гормонов фетоплацентарного комплекса, повышения активности протеинкиназы С, а также морфологических изменений островков Лангерганса во время беременности. В целом масса ?-клеток увеличивается на 10–15% за счет их гиперплазии и гипертрофии. Во вторую половину беременности снижается и клиренс инсулина.

Нормальный средний уровень гликемии колеблется в довольно ограниченных пределах в течение дня на протяжении всей беременности. Так, у беременной, не страдающей СД, он ниже и равен 3,57 ± 0,49 ммоль/л, тогда как его дневной уровень при обычном питании составляет 4,40 ± 0,55 ммоль/л. Для беременных характерна склонность к гипергликемии после приема пищи. Это связано с более быстрым достижением пика всасывания углеводов и удлинением времени всасывания пищи за счет снижения двигательной активности ЖКТ. Однако подъем уровня глюкозы в крови через 1 час после приема пищи никогда не превышает 7,7 ммоль/л.

Функциональная активность фетоплацентарного комплекса достигает своего плато и даже несколько снижается примерно с 36 недели беременности. А роды и ранний послеродовый период связаны с устранением важного источника контринсулиновых гормонов – плаценты. Период полувыведения плацентарного лактогена составляет 20–30 минут, а через 3 часа он уже не обнаруживается в крови родильницы. Гипофизарный гормон роста и гонадотропины пока остаются подавленными, несмотря на резкое снижение уровня плацентарных гомонов. Поэтому ранний послеродовый период характеризуется состоянием относительного «пангипопитуитаризма» и повышением чувствительности к инсулину.

Патогенез ГСД

Во время беременности по мере созревания плаценты постепенно нарастает инсулинорезистентность. Основную роль в этом процессе играют фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин), концентрация которых в крови также возрастает с увеличением сроков беременности. Этот процесс компенсируется повышением продукции и снижением клиренса эндогенного инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности принимаемой матерью пищи, снижением физической активности и прибавкой веса.

При наличии эндогенных факторов, таких как наследственная предрасположенность к СД 2 типа, ожирение и т.д., секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что и приводит к появлению гипергликемии.

Патогенез СД 1 типа, других типов СД, которые могут впервые дебютировать во время беременности и также относятся к категории ГСД, ничем не отличается от такового у небеременных женщин.

Акушерские и перинатальные осложнения

Гипергликемия у матери приводит к развитию диабетической фетопатии. Риск развития врожденных пороков развития и самопроизвольных абортов при ГСД такой же, как в общей популяции и не связан с декомпенсацией СД, так как часто ГСД развивается после завершения органогенеза у плода [2].

Декомпенсация ГСД может явиться причиной наступления перинатальной смерти. При ГСД чаще развиваются преэклампсия и эклампсия, что нередко требует экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Диабетическая фетопатия является одной из основных причин перинатальных потерь у женщин с ГСД. Она нередко обуславливает преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболичес-

кие и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни и является наиболее частыми причинами неонатальных болезней и смертности (*табл. 2*).

Основным субстратом для развития плода является глюкоза, которую плод получает от матери, так как синтезировать ее самостоятельно не может. Глюкоза проникает к плоду посредством облегчен-

Таблица 2

Клинические проявления диабетической фетопатии [2]

Фетальный период (12 недель до родов)	
Задержка внутриутробного развития плода (при раннем развитии ГСД и протекание беременности на фоне выраженной декомпенсации углеводного обмена)	
Антенатальная гибель плода	
Хроническая гипоксия	
Опережение внутриутробного развития плода: ● размеры плода больше реального срока беременности на 2 недели ● размеры плода > 90 перцентиля, по таблицам внутриматочного роста плода	
Отечность тканей (головки и т.д.)	
Диспропорция (↑ размеров окружности туловища плода в сравнении с размерами головки)	
Многоводие	
Внутриутробное инфицирование	
Неонатальный период (1-я неделя после родов)	
Функциональная и морфологическая незрелость новорожденного даже при доношенной беременности	
Новорожденные высокого риска, требующие этапного лечения	
Фенотипические признаки диабетической фетопатии ● Макросомия (вес плода при рождении): ● > 4 000 г при доношенной беременности ● > 90 перцентиля по таблицам размеров новорожденного при недоношенной беременности	
● Диспластическое ожирение ● Лунообразное лицо ● Короткая шея ● Заплывшие глаза ● Гипертрихоз ● Пастозность	● Отеки на ногах, пояснице ● Выраженный плечевой пояс ● Длинное туловище ● Короткие конечности ● Кардиомиопатия ● Гепатомегалия ● Спленомегалия
Травматизм во время родов	
● Повреждение органов брюшной полости ● Паралич Эрба ● Цефалогематома ● Перелом ключицы ● Паралич лицевого нерва	● Паралич диафрагмального нерва ● Гематома наружных половых органов ● Субдуральная гематома ● Гемофтальм
Асфиксия плода	
Дыхательные расстройства:	
● Респираторный дистресс-синдром ● Болезнь гиалиновых мембран ● Сердечные заболевания ● Диафрагмальная грыжа	● Аспирация мекониеим ● Пневмомедиастинум ● Пневмоторакс ● Транзиторное тахипноэ
Метаболические нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни	
● Гипогликемия ● Гикальциемия ● Гимагнезиемия	● Гипербилирубинемия ● Полицитемия ● Тромбоцитопения
Интранатальная и постнатальная гибель плода	

ной диффузии. Трансплацентарным переносчиком глюкозы у человека является белок GLUT1. Беспрепятственно через плаценту проникают кетовые тела. Гипергликемия и кетонемия являются основными триггерными веществами в запуске механизма развития диабетической фетопатии.

Сама по себе гипергликемия приводит к морфологическим изменениям формирующейся плаценты. При хронической декомпенсации СД у матери в плаценте выявляется утолщение стенок сосудов, к концу беременности имеют место даже атеросклеротическое поражение спиральных артерий, фокальные некрозы синтициотрофобласта. Плацента увеличивается в размерах за счет пролиферации цитотрофобласта, отека и фиброза стромы ворсин, разветвления и увеличения их общей поверхности. Снижение объема межворсинчатого пространства приводит к снижению кровотока в фетоплацентарном комплексе и хронической гипоксии плода, которая и так развивается при высоком уровне HbA1c у матери, имеющего высокое сродство к кислороду.

Избыточное поступление глюкозы к плоду после 13 недели беременности приводит к гипертрофии и гиперплазии его β-клеток. По данным экспериментальных и клинических наблюдений это приводит к фетальной гиперинсулинемии, чем в основном и обусловлены дальнейшие патологические изменения, развивающиеся у плода. Так, в плазме пуповины и амниотической жидкости плодов с макросомией были обнаружены высокие уровни общего и связанного инсулина, С-пептида, инсулиноподобных факторов роста 1 и 2.

Длительная декомпенсация СД у матери во время первых двух триметров беременности может наоборот привести к истощению β-клеток плода, к гипоинсулинемии и впоследствии к развитию синдрома задержки внутриутробного роста плода.

После 28 недели беременности, когда у плода появляется возможность самостоятельно синтезировать триглицериды и формировать подкожную жировую клетчатку, фетальная гиперинсулинемия является основной причиной развития синдрома опережения внутриутробного развития плода вследствие стимулированной активации липогенеза у плода. При динамическом ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется увеличение основных размеров плода в сравнении с реальным сроком гестации более чем на 2 недели, или > 90 перцентиля по оценке таблиц динамики внутриутробного роста плода. Другими УЗ-признаками начинающейся диабетической фетопатии являются многоводие, диспропорция размеров плода, отечность тканей и подкожной жировой клетчатки, что также обусловлено гиперинсулинемией у плода вследствие декомпенсации СД матери. На фоне хронической гипоксии повышается синтез фетального гемоглобина (HbF), имеющего большее сродство к кислороду и глюкозе в сравнении с HbA, что способствует усугублению гипоксии. Последняя является причиной увеличения эритропоэза у плода из-за значительной активации синтеза фетального эритропоэтина.

Развивается органомегалия, в основном за счет печени и селезенки. Имеет место значительная задержка формирования и развития легочной ткани у плода на фоне декомпенсации СД у матери.

Сама по себе декомпенсация СД во время III триместра может явиться причиной перинатальных потерь. Транзиторные подъемы уровня гликемии у матери на 36–38 неделях беременности в течение дня перед приемами пищи более 7,8 ммоль/л (цельная капиллярная кровь) могут привести к антенатальной гибели плода.

Диабетическая фетопатия является основной причиной неонатальных заболеваний детей, рожденных от матерей с ГСД. Даже при доношенной беременности врачам неонатологам приходится иметь дело с функционально и морфологически незрелыми новорожденными, часто требующими этапного лечения.

К фенотипическим признакам диабетической фетопатии при рождении ребенка относятся макросомия, диспластическое ожирение, лунообразное лицо, короткая шея, заплывшие глаза, гипертрихоз, пастозность, отеки на ногах, пояснице, выраженный плечевой пояс, длинное туловище, короткие конечности, кардиомиопатия, гепатомегалия, спленомегалия. Такой ребенок внешне очень похож на больного с синдромом гиперкортицизма.

Макросомия. Под макросомией принято понимать рождение ребенка весом более 4 000 г при доношенной беременности или > 90 перцентиля по таблицам внутриматочного роста плода при недоношенной беременности. Макросомия на фоне ГСД у матери встречается в 25–42% случаев по сравнению с 8–14% в общей популяции. Макросомия является причиной более частого родоразрешения путем кесарева сечения, а также родового травматизма. К родовым травмам, которые часто связаны с рождением крупного ребенка через естественные родовые пути, относятся перелом ключицы, паралич диафрагмального нерва, вывих плеча, паралич Эрба, пневмоторакс, повреждения головы, шеи и внутренних органов, асфиксию плода в родах. Асфиксия может привести к острым фаталь-

ным изменениям новорожденного: недостаточности функции легких, почек и центральной нервной системы.

Дыхательные расстройства. Респираторный дистресс-синдром (РДС), или болезнь гиалиновых мембран как основное его проявление, связан с незрелостью легких и является основной причиной наступления постнатальной смерти новорожденных от матери с ГСД. Риск развития РДС у таких детей в 5,6 раза выше, чем в общей популяции. Развитие синдрома прямо коррелирует со степенью компенсации СД у матери. Гипергликемия у матери и развивающаяся вследствие этого гиперинсулинемия плода приводят к дефициту сурфактанта и повышают риск РДС у новорожденных. Риск РДС увеличивается в 5 раз при родоразрешении беременной раньше 38 недели внутриутробного развития плода. Другими причинами дыхательных расстройств у новорожденных от матери с ГСД являются заболевания сердца, диафрагмальная грыжа, аспирация меконием, пневмомедиастинум, пневмоторакс и транзиторное тахипноэ.

Гипогликемия новорожденного. Гипергликемия матери является основной причиной фетальной гипергликемии, фетальной гиперинсулинемии и неонатальной гипогликемии. У таких новорожденных снижены гликогенсинтетическая функция печени, глюконеогенез, а также секреция глюкагона. Гипогликемией новорожденных считается уровень глюкозы в цельной капиллярной крови < 1,7 ммоль/л у недоношенных и < 2,2 ммоль/л у доношенных детей. Клиническими проявления гипогликемии новорожденных являются необычный плач, апатия, апноэ, остановка сердца, судороги, цианоз, гипотермия, гипотония, возбуждение, летаргия, тремор, тахипноэ.

Уровень гликемии у матери во время родов > 6,9 ммоль/л часто осложняется гипогликемией новорожденного, которая может развиваться уже через 30 минут после перевязки пуповины, персистировать в течение 48 часов после рождения или развиваться через 24 часа после рождения. Частота гипогликемии новорожденных варьирует от 21 до 60%, в то время как клинические симптомы гипогликемии присутствуют лишь у 25–30% новорожденных.

Осложнения, развивающиеся во время беременности у матери с ГСД

Некоторые осложнения беременности, будучи характерными не только для СД, тем не менее, чаще наблюдаются у женщин именно с данным заболеванием (*табл. 3*). Преэклампсия отмечается в 4 раза чаще даже при отсутствии предшествующих сосудистых осложнений. Чаще развиваются инфекции мочевых путей, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды. Последние осложнения, возможно, связаны с наличием многоводия и инфекцией. Наличие сосудистых осложнений СД, макросомия плода, преэклампсия и нарушение функционального состояния плода являются показаниями к родоразрешению беременных с ГСД путем операции кесарева сечения. Чаще отмечается и послеродовое кровотечение, что может быть связано с перерастяжением матки при многоводии и крупными размерами плода.

Клинические проявления и симптомы

ГСД чаще не имеет клинических проявлений, связанных с гипергликемией, таких как полиурия, полидипсия, снижение веса, зуд. Поэтому необходимо проводить активный скрининг этого заболевания.

Диагностика и скрининг

Диагностические критерии категорий гипергликемии представлены в *таблице 4.*

Группы риска ГСД

Факторы риска развития ГСД представлены в *таблице 5.* На основании их суммарной оценки можно выделить следующие группы риска:

- высокий риск (два и более признаков):
  - – СД у ближайших родственников;
  - – избыточный вес/ожирение;

Таблица 3

Осложнения, развивающиеся во время беременности у матерей с предгестационным СД

• Декомпенсация СД	• Аномалии родовой деятельности
• Преэклампсия и эклампсия	• Травматизм во время родов
• Артериальная гипертензия беременных	• Родоразрешение путем операции кесарево сечение
• Пиелонефрит и другие виды инфекции	• Послеродовые осложнения
• Многоводие	• Гипогалактия
• Преждевременные роды	• Материнская смертность

Таблица 4

Критерии диагностики СД и других категорий гипергликемии (ВОЗ, 1999 г.) [1]

Категории нарушения метаболизма глюкозы	Глюкоза плазмы венозной крови, ммоль/л (мг/дл)
Сахарный диабет	
• Гликемия натощак или через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы	⩾ 7,0 (⩾ 126) ⩾ 11,1 (⩾ 200)
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	
• Гликемия натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы	< 7,0 (< 126) и ⩾ 7,8 (⩾ 140), но < 11,1 (< 200)
Нарушенная гликемия натощак (НГН)	
• Гликемия натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы	⩾ 6,1 (⩾ 110) и < 7,0 (< 126), но < 7,8 (< 140)

Таблица 5

Факторы риска развития ГСД

СД 2 типа у ближайших родственников
Возраст ⩾ 25 лет
Индекс массы тела до беременности ⩾ 25 кг/м^2
Нарушение углеводного обмена в анамнезе
Отягощенный акушерский анамнез • Перинатальная гибель плода • Пороки развития • Рождение ребенка весом > 4 000 г • Хроническое невынашивание беременности (три и более самопроизвольных аборта на ранних сроках) • Многоводие
Принадлежность к этническим группам с высокой предрасположенностью к ГСД

  – нарушение углеводного обмена в анамнезе (ГСД, НТГ, НГН);
  – глюкозурия в данную беременность;
- средний риск
  – наличие одного и более факторов риска;
- низкий риск
  – отсутствие всех из вышеперечисленных факторов риска.

Диагностика ГСД (рекомендации ВОЗ, 1999 г.)

У женщин с высоким риском развития ГСД при наличии двух и более из вышеперечисленных признаков (СД у ближайших родственников, ожирение, нарушение углеводного обмена в анамнезе, глюкозурия) при первом обращении проводится ОГТТ с 75 г глюкозы. Если ГСД не выявляется, то тест повторяется между 24 и 28 неделями беременности [1].

Всем женщинам со средним риском развития ГСД оральный тест с 75 г глюкозы проводится между 24 и 28 неделями беременности.

Женщинам с низким риском развития ГСД оральный тест с 75 г глюкозы не проводится.

Скрининг ГСД, основанный на измерении уровня глюкозы в венозной плазме натощак, уровня гликемии в любое время суток, глюкозурии в целом не оправдан. Однако в клинической практике время от времени это случается, особенно при очередном обращении беременной в женскую консультацию. Вызывают опасение гликемия в цельной капиллярной крови натощак от 4,8 до 6,0 ммоль/л и гликемия в плазме венозной крови от 5,3 до 6,9 ммоль/л. При сомнительных результатах проводится ОГТТ с 75 г глюкозы.

Методика проведения ОГТТ с 75 г глюкозы. До проведения теста пациентка в течение трех дней должна находиться на обычной диете, богатой углеводами (более 150 г углеводов в день) и придерживаться обычной для себя физической активности. Последние исследования показывают, что вечером перед проведением теста следует принять пищу, содержащую 30–50 г углеводов. ОГТТ необходимо проводить утром после ночного голодания в течение 8–14 часов, во время которого можно пить только воду. Во время проведения теста не разрешается курить, ходить. Необходимо учитывать все факторы, которые могут повлиять на результаты теста. Так, например, некоторые лекарственные препараты (глюкокортикоиды и токолитики), а также интеркурентные инфекции могут снижать толерантность к углеводам. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень гликемии измеряется немедленно, так как при получении результатов, характерных для диагноза ГСД, тест прекращается. При выявлении нормогликемии или нарушенной гликемии натощак пациентка в течение 5 минут должна выпить раствор, приготовленный из 75 г глюкозы в виде сухого вещества и 250–300 мл воды. Начало приема раство-

ра глюкозы считается началом теста. Через два часа проводится повторный забор проб плазмы венозной крови.

При исследовании уровня гликемии в венозной плазме пробы крови берутся в пробирку с флюоридом натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) и немедленно центрифугируются для избежания спонтанного гликолиза. Известно, что даже при наличии консервантов уровень гликемии в цельной крови при комнатной температуре может снизиться на 10% и более. Если сразу после центрифугирования не проводится определение гликемии, то плазму следует заморозить. У пациентов с нормальным гематокритом концентрация глюкозы в цельной крови почти на 15% ниже, чем в плазме, а в артериальной крови – на 7% выше, чем в плазме.

Беременным женщинам, у которых показатели гликемии по рекомендациям ВОЗ соответствуют критериям диагностики СД или нарушенной толерантности к глюкозе, ставится диагноз ГСД. Значение нарушенной гликемии натощак во время беременности еще не установлено (ВОЗ, 1999 г) [1]. Всем беременным с НГН рекомендуется проведение ОГТТ с 75 г глюкозы. Если результаты исследования соответствуют норме, то повторно тест обязательно проводится на 24–28 неделях беременности. На более ранних сроках ГСД часто не выявляется, а установление диагноза после 28 недель не всегда предотвращает развитие диабетической фетопатии. Всем женщинам, имеющим факторы риска развития ГСД, даже при нормогликемии, проводится ОГТТ с 75 г глюкозы.

Случайное определение уровня гликемии ⩾ 11,1 ммоль/л (⩾ 200 мг/дл) в цельной капиллярной крови или в плазме венозной крови в течение дня, или гликемия натощак ⩾ 7,0 ммоль/л (⩾ 126 мг/дл) в плазме венозной крови и ⩾ 6,0 ммоль/л в цельной капиллярной крови достаточно для диагностики ГСД и не требует дальнейшего подтверждения.

Измерение уровня гликемии проводится в лаборатории с помощью ферментных методов (глюкозооксидазного, гексо-киназного или глюкозо-дегидрогеназного). Средства самоконтроля не используются для скрининга и диагностики ГСД. Анализ уровня HbA1c также не зарекомендовал себя как чувствительный диагностический тест для выявления ГСД. Гликирование белков является неферментным процессом, который зависит от длительности гипергликемии. В связи с этим существует несколько проблем в использовании определения уровня гликированных белков в качестве диагностических тестов:

- у беременных женщин уровень гликемии натощак ниже, чем у небеременных;
- во время беременности постпрандиальный уровень глюкозы выше;
- в связи с ускорением эритропоэза во время беременности уровень HbA1c ниже нормативных показателей на 20%;
- во время проведения скрининга ГСД продолжительность любого потенциального нарушения толерантности к глюкозе может быть слишком коротким.

Глюкозурия не является диагностическим критерием ГСД, так как у многих беременных женщин несколько раз в течение дня может появляться глюкозурия. Это связано с повышением скорости клубочковой фильтрации, снижением почечного порога для глюкозы и канальцевой реабсорбции глюкозы во время беременности. Однако наличие глюкозурии требует измерения уровня гликемии и при наличии факторов риска проведение ОГТТ с 75 г глюкозы.

Клинические рекомендации и оценка эффективности лечения

Протокол ведения женщин с ГСД

Начиная с первого обращения и далее в течение всей беременности пациентки, входящие в группу риска по ГСД, и женщины с выявленным ГСД наблюдаются амбулаторно в специализированном центре «Беременность и сахарный диабет». Наблюдение предполагает [3]:

- обучение в школе «Гестационный сахарный диабет»;
- до 29 недели беременности визиты в центр осуществляются пациентками каждые 2 недели, а с 29 недели – 1 раз в неделю;
- прием ведется одновременно эндокринологом и акушером-гинекологом;
- при необходимости пациентки активно вызываются на дополнительные визиты по телефону медицинской сестрой;
- пациентки ведут дневник самоконтроля, где ежедневно фиксируют показатели самоконтроля (*табл. 6*). Записи в дневнике обсуждаются во время каждого запланированного и дополнительного визита в центр или консультации по телефону;
- для экстренных консультаций обеспечивается доступ к врачу-эндокринологу по мобильной телефонной связи;
- после выявления ГСД всем пациенткам подбирается соответствующее лечение, даются рекомендации по диете, физическим нагрузкам, при необходимости подбирается режим инсулинотерапии.

Таблица 6

Основные показатели самоконтроля [3]

Показатель	Цель
Гликемия (цельная капиллярная кровь):	
• натощак	< 5,0 ммоль/л
• перед едой в течение дня	< 5,0 ммоль/л
• через 1 час после еды	< 6,7 ммоль/л
• через 2 часа после еды	< 6,7 ммоль/л
• перед сном	5,0 ммоль/л
• ночью (в 3:00 часа)	≈ 5,0 ммоль/л
Ацетонурия в утренней порции мочи или уровень β-гидроксибурата в цельной капиллярной крови натощак	Отсутствие
Количество углеводов в суточном рационе	
Количество выпиваемой и выделяемой жидкости	
Артериальное давление	
Шевеления плода	
Эпизоды гипогликемии	

Рекомендации по диетотерапии должны быть нацелены на ограничение употребления с пищей легкоусвояемых углеводов для достижения и стабильного поддержания целевых уровней гликемии. Женщинам с нормальным весом тела рекомендуется суточная калорийность пищи 30 ккал/кг, а при избыточной массе тела – 25 ккал/кг при весе 120–150% от идеальной массы тела, 12–15 ккал/кг при весе > 150% от идеальной массы тела. Исключается употребление в пищу углеводов с высоким гликемическим индексом. Углеводы с высоким содержанием пищевых волокон должны составлять не более 38–45% от суточной калорийности пищи, белки – 20–25% (1,3 г/кг), жиры – до 30%. Продукты, содержащие углеводы, равномерно распределяются в течение дня на три основных приема пищи и 2–3 перекуса с минимальным их содержанием в рационе завтрака.

Женщины проводят самоконтроль гликемии не менее четырех раз в день – натощак и через 1–2 часа после основных приемов пищи. Пациентки, находящиеся на инсулинотерапии, помимо постпрандиальной гликемии контролируют гликемию перед едой, на ночь и в 3 часа ночи.

Беременным, находящимся на гипокалорийной диете ежедневно натощак в утренней порции мочи или цельной капиллярной крови необходимо контролировать кетоновые тела для выявления недостаточного употребления углеводов или калорий с пищей.

Если на фоне диетотерапии в течение одной недели не удается достичь целевых показателей гликемии, то назначается инсулинотерапия. Во время беременности назначаются только генно-инженерные инсулины человека или аналоги инсулина ультракороткого действия (Аспарт, Лизпро). Использование пероральных сахароснижающих препаратов во время беременности не разрешено. Применяется режим многоразовых инъекций инсулина: комбинация инсулинов короткого или ультракороткого действия перед каждым приемом пищи, содержащей углеводы, в зависимости от углеводного коэффициента, и с целью коррекции гипергликемии с учетом коэффициента чувствительности и инсулина изофанового человеческого в двух или трех инъекциях. Инсулин вводится подкожно при помощи инсулиновых шприцев или инсулиновых дозаторов (ручек). При суточной дозе инсулина > 100 Ед возможен перевод беременной на постоянную подкожную инфузию инсулина с помощью инсулиновой помпы. Схемы и дозы инсулинотерапии пересматриваются во время каждого визита в зависимости от данных самоконтроля, динамики роста плода, уровня HbA1c.

Появление ультразвуковых признаков диабетической фетопатии или повышения уровня инсулина в амниотической жидкости при установленном диагнозе ГСД у женщин, находящихся на диетотерапии, также является показанием к назначению инсулинотерапии, даже если поддерживаются целевые уровни гликемии.

Для каждой женщины индивидуально подбирается программа физических упражнений, в соответствии с ее возможностями.

Необходимые динамические обследования пациентки проходят либо в центре «Беременность и сахарный диабет», либо в женской консультации по месту жительства (*табл. 7*).

Родоразрешение при ГСД

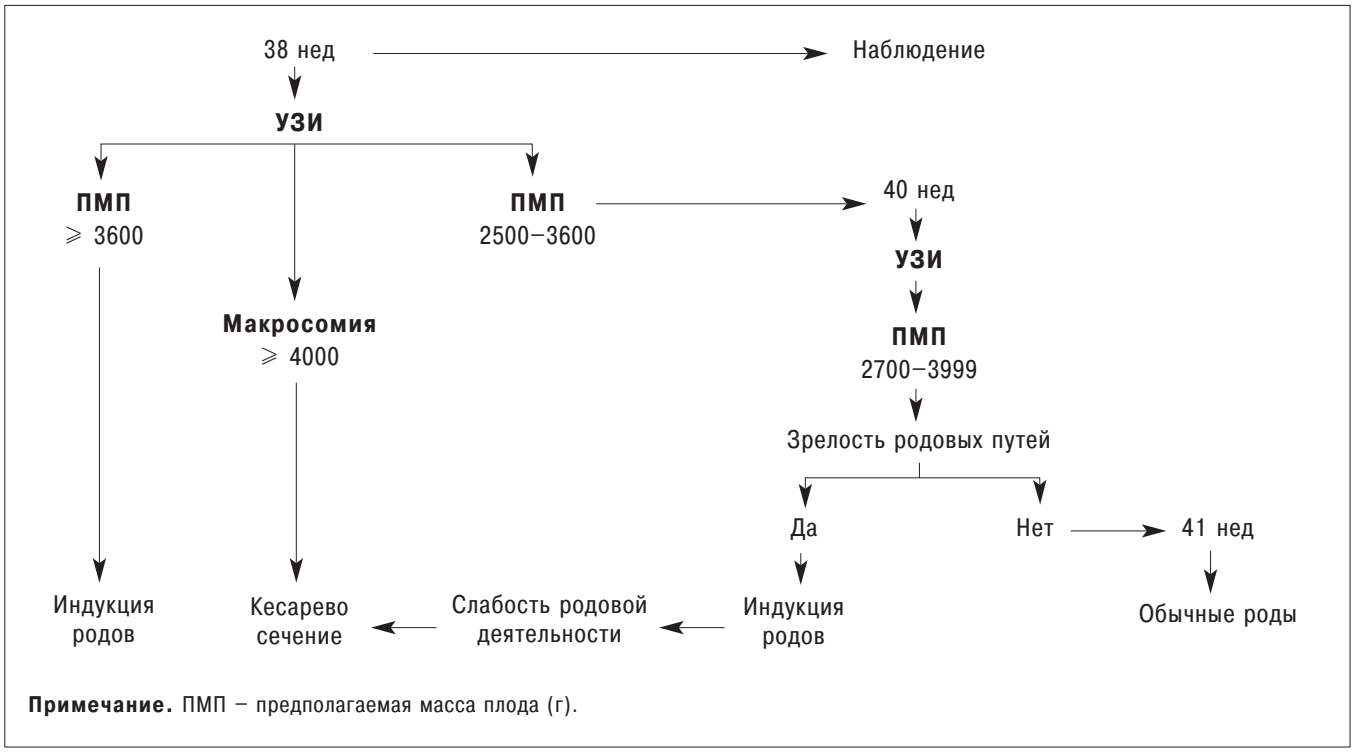
СД сам по себе не является показанием к кесареву сечению или родоразрешению до 38 недели беременности [3]. Пролонгирование беременности после 38 недели на фоне декомпенсации СД повышает риск развития макросомии плода, не снижая вероятности кесарева сечения. Поэтому чаще при СД рекомендуется родоразрешение на 38 неделе беременности (см. *рис.*). Сахароснижающая терапия во время родов зависит от особенностей лечения во время беременности, способа и экстренности родоразрешения. Целевой уровень гликемии в цельной капиллярной крови во время родов не превышает 4–6 ммоль/л.

Во время самостоятельных родов контроль гликемии в цельной капиллярной крови проводится каждые 2 часа при достижении целевых уровней и еже-

Таблица 7

Методы обследования беременных с ГСД [3]

Метод	Периодичность
Клинический анализ крови	1 раз в 2 недели
Креатинин сыворотки	1 раз в 4 недели
Общий анализ мочи	Еженедельно
Микроальбуминурия	Каждый триместр
Определение уровня HbA1c	Каждые 4–6 недель (цель – на 20% меньше верхней границы нормы)
УЗИ (с 28 недели)	Каждые две недели (оценка динамики развития плода и состояния фетоплацентарного комплекса, проведение допплерометрии)
Кардиотокография (с 32 недели)	Еженедельно (при необходимости чаще)



Примечание. ПМП – предполагаемая масса плода (г).

Рисунок. Акушерская помощь женщинам с СД

часно при тенденциях развития гипо- или гипергликемии. Целевые уровни гликемии в цельной капиллярной крови во время родов 4,0–6,0 ммоль/л.

Пациенткам, находящимся ранее на инсулинотерапии, во время самостоятельных родов инсулин короткого действия вводится внутривенно с помощью инфузомата. Внутривенная инфузия глюкозо-калиевой смеси начинается только при сохраняющейся тенденции к гипогликемии на фоне уже сниженной скорости инфузии инсулина или ее остановки.

При ГСД после отделения последа отменяется инсулинотерапия, при тенденции к развитию гипогликемии возможна внутривенная инфузия глюкозо-калиевой смеси. Целевые уровни гликемии в цельной капиллярной крови после родоразрешения: натощак, перед едой, перед сном 4,0–6,0 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,0–7,8 ммоль/л, ночью (в 3:00 часа) – не менее 5,5 ммоль/л.

Во время операции кесарева сечения контроль гликемии проводится до операции, перед извлечением плода, после отделения последа, далее каждые 2 часа при достижении целевых уровней и ежечасно при тенденции к развитию гипо- или гипергликемии до возобновления самостоятеного энтерального питания.

Женщинам, находящимся до родов на диетотерапии в периоперационном периоде инсулин не вводится. Следует избегать в/в инфузии растворов, содержащих глюкозу и лактат.

Женщинам на инсулинотерапии в периоперационном периоде инсулин короткого действия вводится внутривенно с помощью инфузомата. Внутривен-

ная инфузия глюкозо-калиевой смеси начинается только при сохраняющейся тенденции к развитию гипогликемии на фоне уже сниженной скорости инфузии инсулина или ее остановки. После отделения последа инфузия инсулина прекращается. При необходимости начинается внутривенная инфузия глюкозо-калиевой смеси. Целевые уровни гликемии в цельной капиллярной крови в интраоперационном периоде 4,0–6,0 ммоль/л, в постоперационном периоде: натощак, перед едой, перед сном 4,0–6,0 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,0–7,8 ммоль/л, ночью (в 3:00 часа) не менее 5,5 ммоль/л.

Женщинам, находящимся **на постоянной подкожной инфузии инсулина** с помощью инсулиновой помпы, во время родов продолжается введение инсулина со стандартной базальной скоростью. После отделения последа скорость инфузии снижается в два раза и начинается внутривенная инфузия глюкозо-калиевой смеси, возможна полная отмена инсулина.

Если беременность при ГСД протекала на фоне компенсации углеводного обмена, пациентка велась и была родоразрешена согласно протоколу, то прогноз для матери и будущего плода благоприятный.

Алгоритм реклассификации степени нарушения углеводного обмена после родов у женщин с ГСД

С целью реклассификации степени нарушения углеводного обмена через 6–8 недель после родов или после окончания лактации женщине проводится ОГТТ с 75 г глюкозы. Диагностические критерии категорий гипогликемии представлены выше. Если уровень глюкозы в норме, то повторные исследования гликемии в плазме венозной крови натощак проводятся с интервалом в три года. Женщин с НТГ или НГН следует обследовать ежегодно.

У детей, рожденных от матерей с неконтролируемым ГСД во время пубертатного периода и в будущем, повышен риск развития ожирения и нарушений углеводного обмена. Высока частота нейропсихологических изменений особенно у потомства матерей с поздно выявленным и, следовательно, длительное время декомпенсированным ГСД. Церебральный паралич и эпилепсия у таких детей встречаются в 3–5 раз чаще по сравнению с детьми от матерей без нарушения углеводного обмена.

Терапевтическая тактика при ГСД в дальнейшем

Женщины с ГСД входят в группу риска по развитию СД 2 типа после родов, следовательно, они должны наблюдаться по программе профилактики этого заболевания в будущем.

Вне зависимости от результатов ОГТТ, проведенного после родов, всем женщинам рекомендуются изменения образа жизни с поддержанием нормальной массы тела с помощью диеты и физической активности. По возможности необходимо избегать применения препаратов, усиливающих инсулинорезистентность (например, глюкокортикоидов). При появлении симптомов, характерных для гипергликемии, рекомендуется обращение за медицинской помощью. Последующие беременности должны планироваться. У женщин, имеющих ГСД в анамнезе, возможно использование низко дозированных эстроген-гестагенных пероральных контрацептивов, если нет медицинских противопоказаний. Дети матерей с ГСД должны наблюдаться на предмет развития ожирения и/или нарушенной толерантности к глюкозе.

Таким образом, организация и внедрение универсальной программы скрининга и диагностики ГСД, ведения беременности и родов позволит улучшить исходы беременности как для матери, так и для будущего потомства и может явиться основой профилактики СД типа 2 в будущем у этой категории женщин и их детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. WHO, 1999; 65.
2. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO Study Cooperative Research Group. N Engl J Med 2008; 358: 1991–2002.
3. Kitzmiller J.L., Block J.M., Brown F.M., et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes Care 2008; 31(5): 1060–79.

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОАРТРОПАТИИ У БОЛЬНОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Приводится случай поздней диагностики осложнения диабетической периферической нейропатии – стопы Шарко. Авторы акцентируют внимание на особенностях клинической симптоматики и диагностики диабетической периферической нейропатии и ее осложнений, а также методах ранней диагностики трофических язв стоп в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения.

Ключевые слова: диабетическая периферическая нейропатия, диабетическая остеоартропатия, стопа Шарко.

This article presents a case report on late diagnostics of diabetic peripheral neuropathy complication – Sharko foot. Authors pay attention to the peculiarities of clinical symptoms and diagnostics of diabetic peripheral neuropathy and its complication, and to the methods of early diagnostics of foot trophic ulcers in outpatient clinics.

Key words: diabetic peripheral neuropathy, diabetic osteoarthropathy, Sharko foot.

М.М.Петрова,
Н.А.Шнайдер,
Г.А.Киричкова,
О.Б.Курумчина

Красноярский государственный медицинский университет

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Петрова М.М.,
д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО и кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: *660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел.: (3912) 20-19-14*

Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко) является редким, но крайне тяжелым осложнением сахарного диабета, которое при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении приводит к необратимой инвалидизации. Распространенность данного осложнения среди больных сахарным диабетом составляет менее 1% [1, 2], однако недиагностированным оно остается почти в половине случаев [3, 4]. Выявляемость этого осложнения зависит от уровня развития системы здравоохранения, а также от различий в методике обследования и критериях диагностики остеоартропатии. Остеоартропатия – поражение костной ткани, отличающееся от типичных форм остеопороза и имеющее исключительно локальный характер. Причиной такого поражения кости является нарушение иннервации нижних конечностей вследствие диабетической нейропатии. У 20–25% пациентов остеоартропатия поражает обе стопы, но обычно не одновременно [1]. Диабетическая остеоартропатия является одним из проявлений диабетической нейропатии. Однако предсказать развитие этого грозного осложнения и выделить группы риска среди пациентов с сахарным диабетом практически невозможно, так как остеоартропатия возникает далеко не у всех больных даже с выраженной диабетической нейропатией.

Стопа Шарко диагностируется на основании клинической картины, анамнеза (небольшая травма, хирургическое вмешательство) и рентгенологических признаков, соответствующих той или иной стадии остеоартропатии. Очень часто из-за недостаточной информированности врачей первичного звена это осложнение ошибочно диагностируется как лимфостаз, тромбофлебит, флегмона стопы. Предсказать развитие остеоартропатии крайне трудно. С этим осложнением диабета встречаются врачи разных специальностей – хирурги, неврологи, эндокринологи, ортопеды, но далеко не всегда оно вовремя распознается.

Представляем вашему вниманию клинический случай поздней диагностики остеоартропатии у больной сахарным диабетом 1 типа.

Клинический случай №1

Больная Г., 60 лет, направлена на кафедру медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета участковым терапевтом с диагнозом: **«сахарный диабет 1 типа, тяжелое течение, стадия субкомпенсации».** На момент осмотра предъяв-

ляла жалобы на зябкость стоп, периодическое онемение и чувство ползания «мурашек» в области обеих голеней и стоп, беспокоящие в течение последних трех лет, периодическое онемение пальцев стоп с преобладанием слева, частые крампи*, сильную ноющую боль при ходьбе, также усиливающуюся ночью, с преобладанием в левой нижней конечности, длящуюся около двух лет, изменение формы левой стопы. В течение последнего месяца беспокоят зябкость кистей и периодические ноющие боли в области пальцев рук. Из анамнеза известно, что сахарный диабет впервые диагностирован в 16 лет, когда впервые появились сильная жажда, обильное и частое мочеиспускание и резкое снижение массы тела на 10 кг. В марте 2006 г. стала отмечать частое онемение пальцев стоп, которое проходило самостоятельно. Через год онемения участились, присоединились «зябкость» стоп и кистей, не наблюдавшиеся ранее, и повышенная чувствительность пальцев стоп к прикосновениям (гиперпатия стоп). В июне 2009 г. после работы и хождения босиком на дачном участке заметила сильный отек и гиперемию левой стопы, которые в дальнейшем только усиливались. Через три дня, при обращении в поликлинику, хирург извлек из левой стопы пациентки гвоздь, наличие которого больная не ощущала из-за грубых нарушений болевой чувствительности на фоне тяжелой диабетической полинейропатии. В течение следующего месяца боли в стопе продолжали беспокоить, через три месяца появилась деформация левой стопы (уплощение и искривление свода) и болезненность при ходьбе (*рис. 1*).

Семейный анамнез по СД не отягощен.

При осмотре стоп отмечались выраженная деформация левой стопы (стопа-«качалка») (*рис. 1, А*), трофическая язва подошвенной поверхности левой стопы в стадии рубцевания (*рис. 1, Б*), выраженный гиперкератоз стоп, акроцианоз обеих стоп, преимущественно слева.

В неврологическом статусе: состояние средней степени тяжести, критична, адекватна, умеренные когнитивные нарушения, повышен уровень тревоги и депрессии (12 баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии). Оценка по шкалам нейропатий: «Общий балл симптомов» (TSS) – 11,3 балла, «Суммарная оценка выраженности нейропатических симптомов» (NSS) – 1 балл, «Выраженность нейропатических нарушений» (NIS) – 6 баллов, «Шкала диабетической нейропатии» – 12 баллов. Двигательная сфера: рефлексы с m. biceps, m. triceps сохранены, карпорадиальные – сохранены, коленные – на грани выпадения, ахилловы: слева – не вызывается, справа – умеренно снижены; плегия сгибателей и разгибателей левой стопы. Стойка на носках и пятках невозможна. Чувствительная сфера: расстройство чувствительности по полиневритическому типу. Выраженная гипостезия (одинаково справа и слева, D = S) по типу «перчаток» (*рис. 2, А*) и «чулок» (*рис. 2, Б*). При исследовании тактильной чувствительности монофиламентом 10 г выявлено выпадение тактильной чувствительности с подошвенной поверхности левой стопы и выраженное нарушение тактильной чувствительности справа (*рис. 3*).

Температурная чувствительность при исследовании тип-термом нарушена по типу «чулок» и «перчаток» (*рис 4, А*). Исследование температуры кожи стоп накожным термометром выявило ло-

* Крампи (*англ.* cramp – судорога, спазм) – болезненные непроизвольные мышечные спазмы, вовлекающие часть мышцы или всю мышцу и продолжающиеся от нескольких секунд до нескольких минут. Чаще вовлекаются мышцы голени и стопы, реже двуглавая мышца плеча или разгибатели пальцев кисти; обычно возникают в покое.

Рисунок 1. Состояние стоп больной Г., 60 лет

Примечание. А – диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко) слева; Б – трофическая язва на подошвенной поверхности левой стопы в зоне максимального плантарного давления.

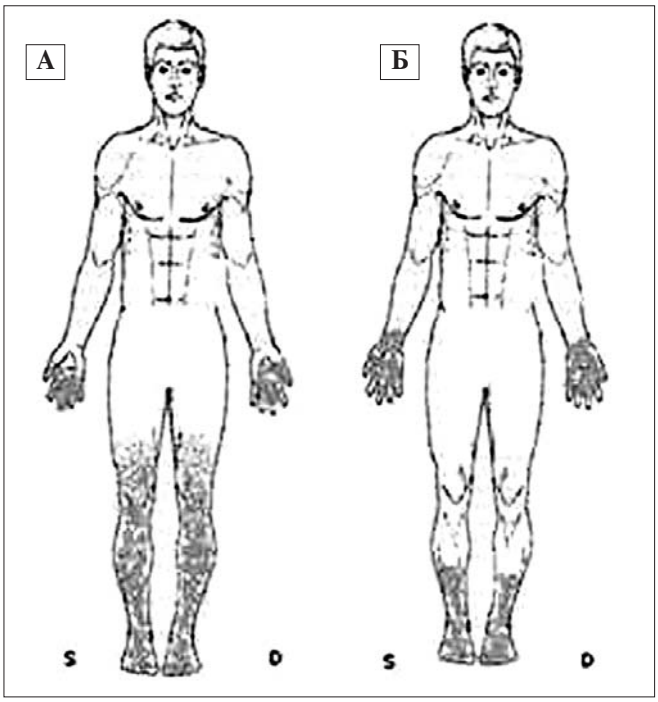


Рисунок 2. Расстройство болевой чувствительности у больной Г., 60 лет

Примечание. Штриховкой показана локализация нейропатической боли (А) и нарушений болевой чувствительности в виде гипостезии (Б).

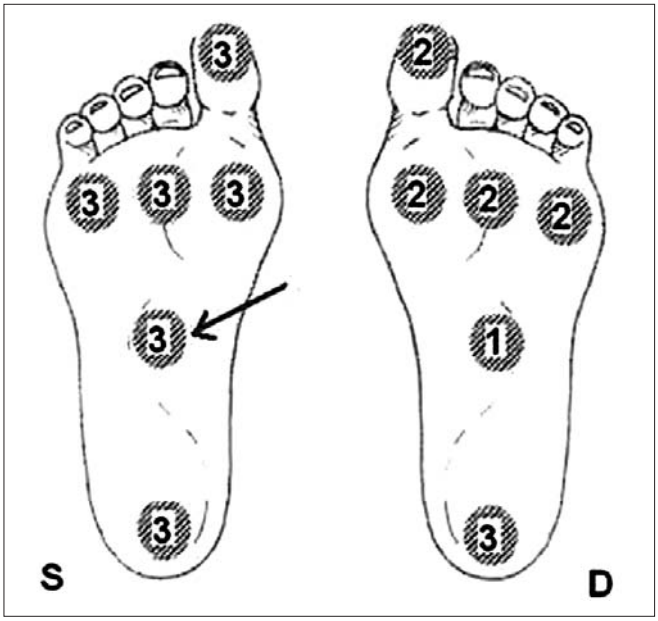


Рисунок 3. Нарушения тактильной чувствительности на стопах у больной Г., 60 лет

Примечание. 1 – тактильная чувствительность сохранена, 2 – тактильная чувствительность умеренно снижена, 3 – выпадение тактильной чувствительности.

Исследование проведено с помощью монофиламента Thio-Feel (VIATRIS, Германия) весом 10 г. Выпадение поверхностных видов чувствительности на подошвенной поверхности левой стопы (включая тактильную и болевую) привело к нераспознанному пациенткой травмированию стопы гвоздем (локализация гвоздя показана стрелкой).

кальную гипертермию в зоне «натоптыша» (место максимального плантарного давления) на подошвенной поверхности левой стопы. Этот признак может свидетельствовать о начинающемся локальном воспалении и формировании трофической язвы (*рис. 4, Б*). Отмечено умеренное снижение глубокого проприоцептивного чувства на стопах (D = S).

При исследовании вибрационной чувствительности градуированным камертоном С 128 Гц виб-

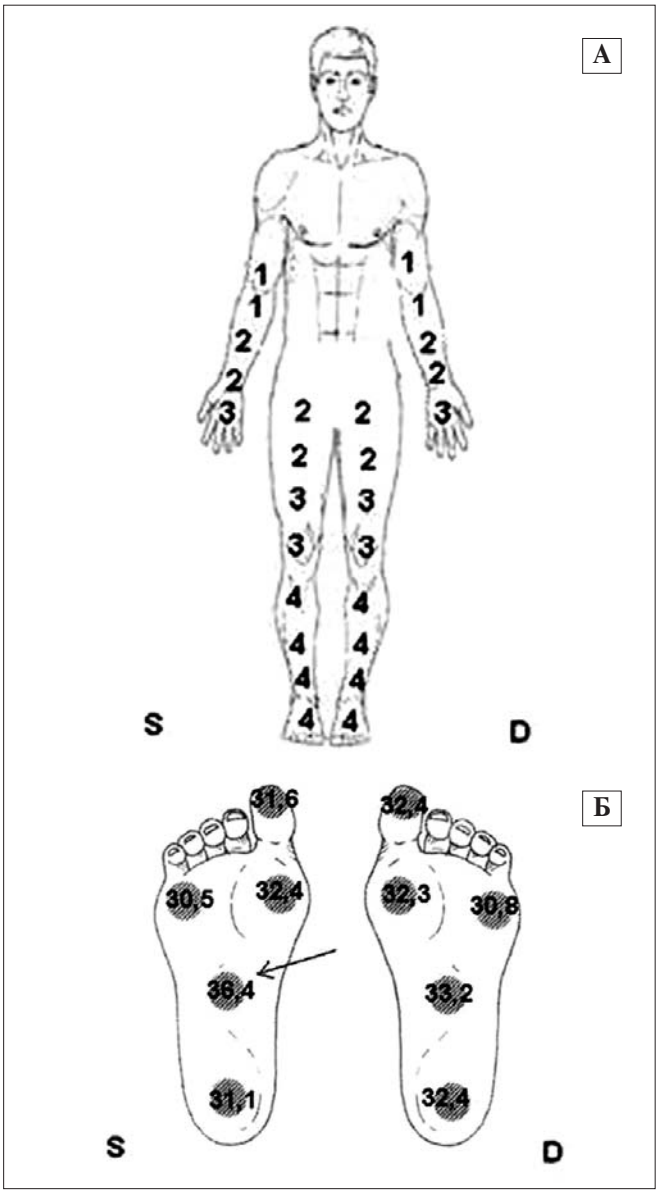


Рисунок 4. Нарушение температурной чувствительности на конечностях (А) и расстройства терморегуляции на стопах (Б) у больной Г., 60 лет

Примечание. 1 – дифференциация теплого и холодного сохранена, 2 – дифференциация теплого и холодного умеренно снижена, 3 – дифференциация теплого и холодного снижена, 4 – утрата температурной дифференциации.

Резкое повышение локальной температуры кожи в месте максимального плантарного давления на подошвенной стороне «стопы-качалки» слева отмечено стрелкой.

рационная чувствительность на конечностях была снижена: надмыщелки лучевых костей – 5 баллов с обеих сторон; шиловидные отростки лучевых костей – 7 баллов; коленные чашечки – 4 балла с обеих сторон; наружная лодыжка справа – 5 баллов, слева – 0 баллов; внутренняя лодыжка справа – 4 балла, слева – 0 баллов; подошвенные поверхности концевой фаланги 1-го пальца – 0 баллов; дистальные отделы 1-х плюсневых костей справа – 4 балла, слева – 0 баллов; дистальные отделы 5-х плюсневых костей – 0 баллов с обеих сторон. Больной была проведена компьютерная паллестезиометрия верхних и нижних конечностей на аппарате «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 (МБН, Россия). Выявлено начальное нарушение вибрационной чувствительности дистальных отделов верхних конечностей (концевая фаланга II пальца с обеих сторон в широком диапазоне частот от 8 до 500 Гц) (*рис. 5*). Отмечалось умеренное снижение вибрационной чувствительности в области коленных чашечек (*рис. 6*) в широком диапазоне частот (от 8 до 500 Гц), с тенденцией к выпадению на высоких частотах (250, 500 Гц). Выпадение вибрационной чувствительности в области наружной и внутренней лодыжек слева в широкой полосе частот и умеренное снижение вибрационной чувствительности справа на высоких частотах (250 и 500 Гц; *рис. 7*).

Больной проведена рентгенография левой стопы, при этом выявлены характерные рентгенологические признаки «стопы Шарко» (*рис. 8*).

На основе жалоб больной, данных осмотра, данных анамнеза и полимодального исследования поверхностных и глубоких видов чувствительности уточнен клинический диагноз неврологических осложнений сахарного диабета: «диабетическая периферическая дистальная симметричная вегето-

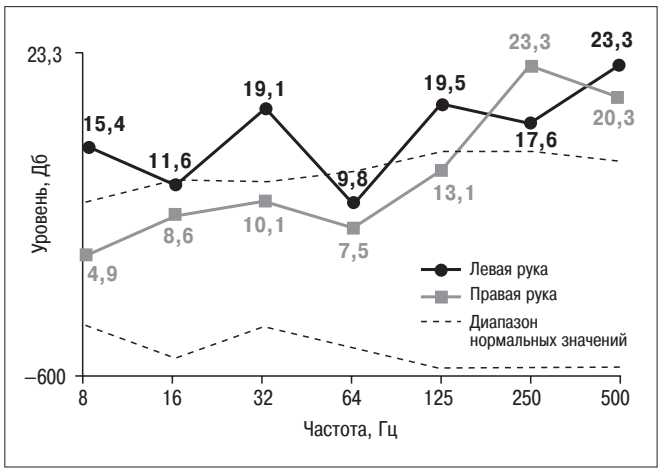


Рисунок 5. Начальное нарушение вибрационной чувствительности дистальных отделов верхних конечностей у больной Г., 60 лет

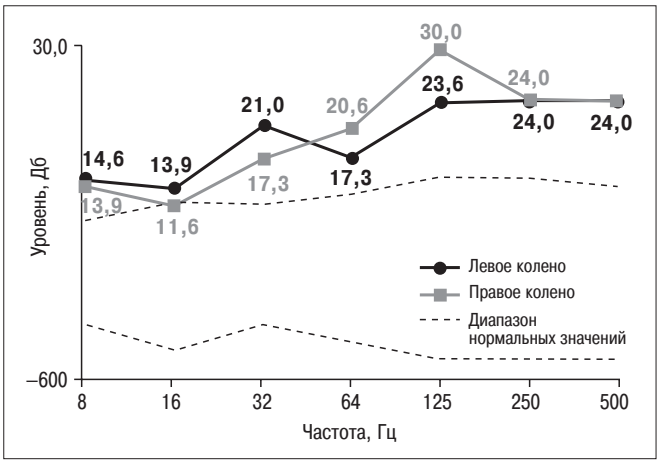


Рисунок 6. Умеренное нарушение вибрационной чувствительности проксимальных отделов нижних конечностей у больной Г., 60 лет

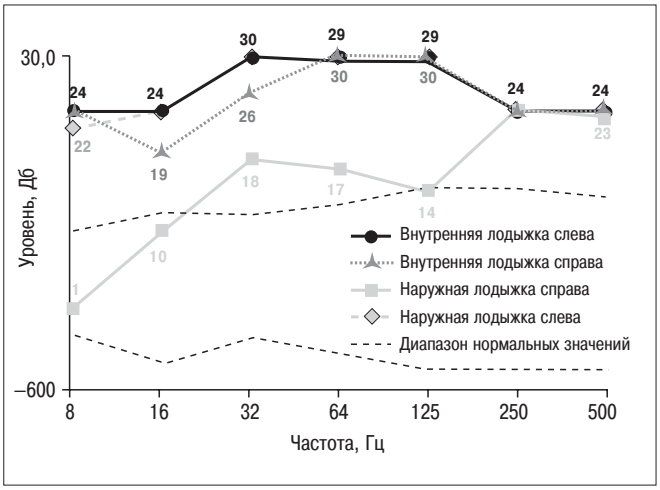


Рисунок 7. Грубое нарушение вибрационной чувствительности дистальных отделов нижних конечностей у больной Г., 60 лет

Рисунок 8. Рентгенологическая картина стопы больной Г. с диабетической остеоартропатией и деструкцией костей левой стопы (стопа – «мешок с костями»)

сенсорная нейропатия верхних конечностей 1 ст. (с нарушением болевой, температурной и вибрационной чувствительности 1 ст. по типу «перчаток»), стадия N1b, впервые выявленная. Диабетическая

периферическая дистальная симметричная вегетосенсо-моторная нейропатия нижних конечностей 3 ст. тяжести (с нарушениями поверхностных и глубоких видов чувствительности по типу «чулок»: болевой чувствительности 3 ст., температурной чувствительности 3 ст., тактильной чувствительности 3 ст. и вибрационной чувствительности 3 ст., с трофической язвой подошвенной поверхности левой стопы в стадии рубцевания и выраженным гиперкератозом обеих стоп), стадия N3. Синдром диабетической стопы, смешанная (нейроишемическая форма), стопа Шарко слева».

Больной даны следующие рекомендации: диспансерное наблюдение невролога, эндокринолога, срочная консультация подиатра, уход за стопами, правильная обработка участков гиперкератоза и ногтей, ношение ортопедической обуви, ортопедических стелек, ангиография сосудов нижних конечностей, препараты α-липоевой кислоты, раствор цитофлавина, исследование гликозилированного гемоглобина в динамике, контроль уровня гликемии, контрольная паллестезиометрия в сочетании с полимодальным исследованием поверхностных и глубоких видов чувствительности в динамике через 3 месяца.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение подчеркивает важность междисциплинарного подхода к ведению больных сахарным диабетом и выбора конкретных схем диагностики, что позволяет своевременно выявить инвалидизирующие осложнения и снизить процент ампутации стоп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром диабетической стопы. Атлас для врачей-эндокринологов. Под ред. М.Б Анциферова и др. М., 2002; 80.
2. Frykberg R., Mendeszoon E. Management of the diabetic Charcot foot diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16(Suppl 1): 59–65.
3. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Дедов И.И. Синдром диабетической стопы. Сахарный диабет 2001; 2: 2–9.
4. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. М.: Федеральный диабетологический центр МЗ РФ, 1998.

Внутриглазное введение стероидов при макулярном отеке у больных сахарным диабетом

Макулярный отек развивается в результате ретинопатии и является важной причиной снижения остроты зрения у больных сахарным диабетом. В рамках обзора были проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований, опубликованных до июня 2007 г. В исследованиях изучалась эффективность внутриглазного (intravitreal) введения стероидов в терапии персистирующего или рефрактерного к лечению диабетического макулярного отека. В мета-анализ были включены результаты семи исследований (всего лечение 632 глаз), в четырех – изучалась эффективность внутриглазного введения триамцинолона ацетата, в двух – хирургического введения внутриглазного импланта с флюоцинолоном, в одном – полимера с дексаметазоном. Проведенный анализ продемонстрировал преимущества внутриглазного введения триамцинолона ацетата – различие в остроте зрения по сравнению с контролем составило –0,15 LogMAR* (95% доверительный интервал –0,21; –0,09) через три месяца (n = 3 исследования), –0,23 (–0,33; –0,13) – через шесть месяцев (n = 2), –0,29 (–0,47; –0,11) – через девять месяцев (n = 1), и –0,11 (–0,20; –0,03) – через 24 месяца (n = 1). Различие в толщине сетчатки в группах в указанные сроки составило –132,0 (–169,1; –94,9), –135,0 (–194,5; –75,5), –133,0 (–199,9; –66,1) и –59,0 (–103,5; –14,5) мкм, соответственно. Вероятность снижения макулярного отека хотя бы на одну степень в группе больных, получавших триамцинолона ацетат, была выше, чем в контроле в 5,15 (2,23–11,88) раза через три месяца после введения препарата. В двух исследованиях с флюоцинолоном и в одном – с дексаметазоном также было обнаружено преимущество их внутриглазного введения по сравнению со стандартной терапией. Среди побочных эффектов внутриглазного введения стероидов отмечено повышение внутриглазного давления и появление катаракты, что требует мониторирования стероидной терапии макулярного отека у больных сахарным диабетом. Авторы мета-анализа подчеркивают, что полученные данные относятся к случаям персистирующего или рефрактерного диабетического макулярного отека. Применение стероидов на ранних стадиях развития этого осложнения (например, в виде монотерапии или в комбинации с лазерной фотокоагуляцией) требует дополнительного изучения.

Источник: *Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD005656. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. Grover D., Li T.J., Chong C.C. (перевод публикуется с сокращениями).*

* LogMAR – шкала оценки остроты зрения, часто применяемая в исследовательских целях. Чем ниже значение по этой шкале (диапазон от –0,30 до 1,00), тем выше острота зрения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОФИЛИИ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИЙСЯ ИЛЕОФЕМОРАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ТРОМБОЭМБОЛИЯМИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В клинической практике нередки случаи тромбозов у молодых людей вследствие тромбофилии, определяемой как предрасположенность к тромбозу из-за генетических или приобретенных дефектов в системе коагуляции. Наиболее частыми проявлениями тромбофилии являются «спонтанные» тромбозы и тромбофлебиты глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозы мезентериальных и мозговых вен. В статье представлено клиническое наблюдение случая (молодая женщина) генетически обусловленной тромбофилии, проявившейся рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии и илеофеморальным тромбозом. Обострение заболевания, вероятнее всего, было связано с длительным приемом контрацептивов.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбоз, генетическая предрасположенность.

The cases of thrombosis in young patients are not uncommon in clinical practice as a result of thrombophilia, which can be estimated as predisposition to the thrombosis due to genetic or acquired defects of coagulation system. The most frequent manifestation of thrombophilia are «spontaneous» thromboses and thrombophlebites of deep and superficial veins of lower limbs. The article presents a case report of genetically conditioned thrombophilia in young woman, developed as a recurrent thromboembolism of pulmonary arterioles and ileofemoral thrombosis. Exacerbation of a disease was very likely concerned with prolonged use of contraceptives.

Key words: thrombophilia, thrombosis, genetic predisposition.

С.А.Болдуева, М.В.Самохвалова, Н.А.Тростянецкая, И.В.Ярмош

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Болдуева Светлана Афанасьевна, *д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова*

Адрес: *svetlanaboldueva@mail.ru*

В ежедневной клинической практике нередко встречаются случаи тромбозов у молодых людей, причиной которых может быть тромбофилия, определяемая как предрасположенность к тромбозу вследствие генетических или приобретенных дефектов в противосвертывающей системе крови и/или в самом процессе коагуляции [1]. Одним из наиболее часто встречающихся в популяции генетических дефектов является так называемая Лейденовская мутация (FV Leiden), определяющая резистентность к активированному протеину С. Среди других генетических дефектов описаны мутации в генах, ответственных за синтез протромбина, VIII фактора свертывания крови, фактора VII, тромбомодулина и фибриногена, гипергомоцистеинемия и другие. Помимо наследственно обусловленных тромбофилий, выделяют и приобретенные. Так, дефицит антитромбина III, протеина С и S может развиться вследствие ДВС-синдрома, при заболеваниях печени, нефротическом синдроме, злокачественных новообразованиях. Резистентность к активированному протеину С встречается при появлении антифосфолипидных антител, системной красной волчанке, ветряной оспе [2–4].

Наиболее частыми клиническими проявлениями тромбофилии являются «спонтанные» тромбозы и тромбофлебиты глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозы мезентериальных и мозговых вен (редко, но патогномонично). Тяжесть тромбоза или эмболических осложнений зависит, с одной стороны, от степени гематологических нарушений, а с другой – от сопутствующих состояний или воздействий. Нередко провоцирующим моментом являются травма, интенсивная физическая нагрузка или, наоборот, длительная иммобилизация, хирургическое вмешательство, внутривенные манипуляции, беременность, роды, прием гормональных контрацептивов [1].

Ниже описан случай болезни пациентки М., 20 лет, госпитализированной в клиническую больницу Санкт-Петербургской государственной медицинской

академии им. И.И.Мечникова по экстренным показаниям в сентябре 2008 г. На момент поступления больная предъявляла жалобы на боли в левой паховой области, выраженный отек левой голени и бедра, сердцебиение, одышку при физической нагрузке. При объективном осмотре общее состояние средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледные, акроцианоз. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка правильной формы, без видимых деформаций. Конституция – нормостеническая. При пальпации области сердца – верхушечный толчок в V межреберье на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии, патологических пульсаций не определяется. Пульс 115 уд/мин, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Аускультация сердца: тоны громкие, ритмичные, шумы не выслушиваются. АД – 110/70 мм рт. ст. Над легкими во всех точках перкуторно ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот правильной формы, при поверхностной и глубокой пальпации болезненен в левой подвздошной области, в остальных отделах – безболезненный. Status localis: левая нога резко отечна вплоть до верхней трети бедра, болезненна при пальпации по внутренней поверхности бедра.

Из анамнеза известно, что в возрасте 1,5 лет перенесла тяжелую пневмонию, осложнившуюся ДВС-синдромом. В дальнейшем часто болела простудными заболеваниями, пневмониями. Наблюдалась пульмонологом, в пятилетнем возрасте диагностирована бронхоэктатическая болезнь. На протяжении последующего времени чувствовала себя относительно удовлетворительно, постоянной терапии не получала, регулярно не наблюдалась. С января 2007 г. лечилась у гинеколога по поводу ановуляторного менструального цикла, в связи с чем в течение девяти месяцев получала гормональные препараты: сначала Новинет (дезогестрел + этинилэстрадиол), затем Жаннин (диеногест + этинилэстрадиол). С конца июля получала антибактериальную терапию в связи с правосторонним аднекситом.

13 августа 2008 г., после переохлаждения, появились интенсивные боли в левой поясничной области, а затем в левой половине грудной клетки и левой надключичной области, усиливающиеся при глубоком вдохе, движении. Самостоятельно принимала анальгин, без отчетливого эффекта, затем перешла на прием кетонала, который использовала по 10 мг до 6 раз в сутки на протяжении 3 дней. 17 августа в связи с сохраняющимися болями и присоединившейся лихорадкой до 38 ^{0}С, сопровождавшейся ознобом, обратилась в поликлинику по месту жительства, где была диагностирована внебольничная нижнедолевая левосторонняя пневмония. Была госпитализирована в стационар, где получала лечение антибиотиками, физиотерапию с положительным эффектом.

В стационаре 26 августа внезапно на фоне относительно удовлетворительного состояния почувствовала немотивированную слабость, интенсивные колющие боли в левой половине грудной клетки, сердцебиение, одышку, была кратковременная потеря сознания. Состояние было расценено как ортостатический коллапс, и пациентка без дальнейшего обследования с сохраняющимися жалобами на боли в груди, одышку, сердцебиение и субфебрилитет была выписана на амбулаторное лечение. На протяжении последующих трех дней жалобы сохранялись, а 31 августа в связи с появлением интенсивных болей в правой подвздошной области, отека левой голени и бедра самостоятельно обратилась в женскую консультацию по месту жительства, откуда была срочно госпитализирована в отделение сосудистой хирургии клинической больницы Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, где был диагностирован илеофеморальный тромбоз слева. Проведена терапия антикоагулянтами, венотониками, антибиотиками, на фоне которой отек левой нижней конечности практически разрешился. В связи с сохраняющимися жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, болями в груди при глубоком вдохе, сердцебиением и изменениями на ЭКГ (выявлялись глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях V1–V4) для дальнейшего обследования и лечения больная была переведена в кардиологическое отделение, где была заподозрена тромбофилия.

Результаты обследования

Клинический анализ крови: эритроциты – $4{,}61\times10^{12}$/л, гемоглобин – 133 г/л, тромбоциты – 240×10^{9}/л, лейкоциты – $15{,}6\times10^{9}$/л, лимфоциты – 20%, п/я – 10%, с/я – 59%, эозинофилы – 2%, моноциты – 9%, СОЭ – 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови – все изученные показатели в пределах нормальных значений.

Общий анализ мочи – без патологических изменений.

ЭКГ (серия): ритм синусовый, с ЧСС от 67 до 120 уд/мин, положение электрической оси сердца – нормальное, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, изменения процессов реполяризации в виде отрицательных зубцов Т в отведениях V2–V4 и их последующей положительной динамики – восстановление реполяризации до нормальной в течение трех недель.

Рентгенография грудной клетки: справа в S3 усилен легочный рисунок, единичный очаг уплотнения

в области правой верхушки около 0,5 см. Слева в нижних отделах затенение с нечеткими контурами около 1,5 см (со слов, много лет). Синус справа облитерирован. В динамике, через три недели: на контрольной рентгенограмме справа в проекции S3 и верхушки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Слева в нижних отделах без динамики.

Эхокардиография: диаметр аорты 26 мм, диаметр левого предсердия – 26 мм, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 39 мм, толщина межжелудочковой перегородки – 7 мм, задней стенки ЛЖ – 7 мм, диаметр правого желудочка – 19 мм, правого предсердия – 35 мм, легочной артерии – 17–18 мм, фракция выброса – 65%. *Заключение:* полости сердца не расширены. Миокард не утолщен. Систолическая и диастолическая функции миокарда не нарушены. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Аорта и полулуния без особенностей. Митральная и трикуспидальная регургитации не более I степени. Давление в легочной артерии в пределах нормы.

Ультразвуковая допплерография сосудов нижних конечностей в дуплексном режиме: окклюзирующий тромбоз левой общей и наружной подвздошных вен, тромбы разных сроков организации, верхушка тромба в дистальном отделе общей подвздошной вены «рыхлая», без явных признаков флотирования, признаков распространения в нижнюю полую вену нет, реканализации тромбов нет. Нижняя полая вена в начальном отделе с утолщением стенок – флебит. Окклюзирующий тромбоз общей, поверхностной бедренной и подколенной вен слева, тромбы без признаков реканализации, гетерогенные по структуре. Глубокие вены бедра и голени слева проходимы, дилятированы, кровоток в них низкоскоростной. Дилятация ствола и притоков большой подкожной вены слева, рефлюкс II степени через safena-femoralis. Несостоятельности перфорантов нет. Глубокие вены справа, правые подвздошные вены не изменены. *Заключение:* илеофеморальный тромбоз слева, тромбоз поверхностных вен левой нижней конечности. Учитывая характер верхушки тромбов в дистальном отделе общей подвздошной вены, а также признаки флебита нижней полой вены, высока вероятность развития тромбоэмболических осложнений.

Коагулограмма: индекс АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время) – 1,34 (норма 0,8–1,1), фактор VIII – 61% (58–180%), фактор Виллебранда – 177% (55–153%), протромбиновый тест по Квику – 55% (87–104%), концентрация фибриногена – 4,6 г/л (1,8–4,0 г/л), тромбиновое время – 11 сек (8–12 сек), антитромбин III – 110% (80–120%). *Заключение:* повышение активности фактора Виллебранда, гиперфибриногенемия.

Уровень общего гомоцистеина: 6,7 мкмоль/л (норма 4,5–13,5 мкмоль/л).

Антифосфолипидные антитела волчаночного типа: 56 сек (норма до 63,5 сек).

Показатели внутрисосудистой активации: Т-дискоциты – 83% (норма 81,5–91,6%), дискоэхиноциты – 14,5% (5,4–14,2%), сфероциты – 0 (0,5–3,0%), сфероэхиноциты – 2,5% (0–2,6%), сумма активных форм тромбоцитов – 17% (7,9–17,7%), число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты – 9,7% (6,1–7,4%). *Заключение:* повышение числа тромбоцитов в агрегатах.

Молекулярно-генетическое тестирование:

- мутация в гене фактора V (FV Leiden) – гетерозигота;
- полиморфизм C677 → T в гене MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза): C/T;
- мутация G 20210 → A в гене тромбина не обнаружена;
- полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 ((ингибитор активатора плазминогена 1): 4G/4G;
- полиморфизм PIA1/A2 в гене GpIIIa (мембранный рецептор тромбоцитов к фибриногену и фактору Виллебранда): A1/A2;
- полиморфизм G/A-455 в гене фактора I: G/G.

Общее заключение по результатам гематологического обследования: выявлены факторы риска тромбоза, обусловленные гиперкоагуляцией и повышенной активацией тромбоцитов.

Таким образом, у молодой женщины в результате комплексного обследования были выявлены генетическая предрасположенность к тромбообразованию – Лейденовская мутация, скрытая гипергомоцистеинемия (полиморфизм C677 → в гене MTHFR: C/T), а также нарушения тромбоцитарного гемостаза. Вероятнее всего, наследственная предрасположенность к тромбозам была спровоцирована длительным приемом гормональных контрацептивов. По литературным данным, риск спонтанных тромбозов при наличии только Лейденовской мутации возрастает в 4,5 раза, при приеме гормональных контрацептивов – в 3,5 раза, а при их сочетании – в 11 раз [2].

Основной диагноз: наследственная тромбофилия, обусловленная нарушениями плазменного и тромбоцитарного гемостаза, гипергомоцистеинемия (скрытая форма).

Осложнения: острый левосторонний илеофеморальный тромбоз. Рецидивирующая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Правосторонняя инфаркт-пневмония.

Сопутствующий диагноз: бронхоэктатическая болезнь, ремиссия.

В дальнейшем в кардиологическом отделении больной была подобрана терапия варфарином и аспирином, и она была направлена под наблюдение сосудистых хирургов и гематологов.

Таким образом, тромбофилическое состояние у больной было диагностировано несвоевременно, не была распознана и тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии во время лечения в стационаре с диагнозом очаговой пневмонии. Вероятнее всего, обострение заболевания было связано с длительным приемом контрацептивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Проблемы гематологии 1996; 3: 5–15.
2. Зубаиров Д.М. Врожденная тромбофилия. Соросовский образовательный журнал 1997; 8: 46–523.
3. Капустин С.И., Блинов М.Н., Каргин В.Н. и др. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза. Терапевтический архив 2003; 10: 15–26.
4. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. Тромбоз, гемостаз и реология 2000; 4: 26–9.

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.

На журнал Вы можете подписаться через ОАО Агентство «Роспечать» в любом почтовом отделении России. Индекс издания 33166.

Редакционная подписка

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 _____

Материалы IV Всероссийской конференции «ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ» Москва, 4–5 февраля 2010 года

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ДИНАМИКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ ВЫБОРКЕ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 9-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Бадин Ю.В., Фомин И.В.

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Цель исследования: изучить динамику распространенности АГ среди мужчин и женщин за девятилетний период наблюдения в субъекте РФ.

Материалы и методы: в 1998 г. создана репрезентативная выборка, которая повторно обследована в 2007 г. АГ диагностировалась у респондентов, имеющих АД 140 и 90 мм рт. ст и выше, или у лиц с АД ниже 140 и 90 мм рт. ст. и принимающих гипотензивные лекарственные препараты (группа эффективно лечеуных (ЭЛ) пациентов). Респонденты были ранжированы с шагом в 10 лет от 10 до 100 лет.

Результаты: распространенность АГ в популяции в 1998 г. составила 35,5% случаев, а в 2007 г. – 41,0% случаев ($p = 0,005$). В 1998 г. среди мужчин АГ встречалась в 29,7% случаев, а среди женщин – в 39,8% ($p < 0,0001$). В 2007 г. эти величины составили 35,2% и 45,3% случаев соответственно ($p = 0,0023$). Изучалась распространенность АГ в зависимости от степени повышения АД. В 1998 г. распространенность АГ 1 ст. у мужчин встречалась в 53,7% случаев, а у женщин – в 41,5% случаев ($p = 0,01$); АГ 2 ст. – в 28,1 и 30,0% случаев ($p = 0,6$) соответственно, а АГ 3 ст. – в 15,4 и 22,8% ($p = 0,009$) случаев соответственно. ЭЛ мужчины в 1998 г. встречались в 2,8% случаев, а ЭЛ женщины – в 5,7% случаев ($p = 0,02$). В 2007 г. эти показатели среди мужчин и женщин оказались следующими: АГ 1 ст. встречалась в 51,2% случаев среди мужчин и 45,1% случаев – среди женщин ($p = 0,3$); АГ 2 ст. – 31,0 и 30,3% случаев ($p = 0,88$) соответственно; а АГ 3 ст. – в 9,8 и 10,9% случаев ($p = 0,64$) соответственно; ЭЛ пациенты встречались в 8,0% случаев среди мужчин и в 13,6% случаев среди женщин ($p = 0,02$). Анализируя распространенность АГ в популяции в зависимости от возраста, оказалось, что в 1998 г. максимальное число больных АГ имели возраст от 60 до 69 лет, и их доля составила 26,5%. Эта величина была максимальной как среди мужчин (24,7%), так и среди женщин (27,5%). В 2007 г. максимальное число больных АГ имели возраст от 50 до 59 лет, и их доля составила 33,4%. Эта величина также оказалась максимальной как среди мужчин (31,7%), так и среди женщин (33,4%). В 1998 году распространенность АГ в зависимости от возраста в возрастных группах до 49 лет была выше среди мужчин, чем среди женщин, а в возрастных группах старше 50 лет данный показатель был выше среди женщин. В 2007 г. распространенность АГ в зависимости от возраста среди мужчин была выше в возрастных группах до 59 лет, а в возрастных группах старше 60 лет она оказалась выше у женщин.

Выводы: распространенность АГ в популяции увеличилась как среди мужчин ($p98/07 = 0,042$), так и среди женщин ($p98/07 = 0,05$). В 2007 г. максимальное число больных АГ как мужчин, так и женщин было в возрастной группе от 50 до 59 лет, тогда как в 1998 г. – в возрастной группе от 60 до 69 лет. Как в 1998, так и в 2007 г. доля мужчин, больных АГ, была больше в более молодых возрастных группах, а доля женщин, больных АГ, была больше в старших возрастных группах, что зависит от фактора дожития, ассоциированного с полом. За девять лет наблюдения увеличилась доля эффективно леченных мужчин с 2,8 до 8,0% ($p = 0,0018$) и эффективно леченных женщин с 5,7 до 13,6% ($p < 0,0001$).

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ДОМЕ-ИНТЕРНАТЕ ДЛЯ ПРЕСТАРЕЛЫХ И ИНВАЛИДОВ

Глова С. Е., Хаишева Л.А., Бучукури Л.В., Чернова Е.А., Мокина Л.Г., Шлык С.В.

Ростовский государственный медицинский университет,

Ростовский дом-интернат № 2 для престарелых и инвалидов, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: изучить гендерные особенности, а также эффективность проведения реабилитационных мероприятий среди пациентов, проживающих в доме-интернате для престарелых и инвалидов.

Материалы и методы: проведена реабилитационно-экспертная диагностика у 30 пациентов, проживающих в

Ростовском доме-интернате № 2 для престарелых и инвалидов, а также оценена динамика состояния пациентов в ходе реабилитации.

Результаты исследования: среди проживающих в отделении преобладают пациенты пожилой возрастной группы (60–74 года) – 81%, по сравнению со старческой возрастной группой (75–89 лет) – 19% и женщины – 73% по сравнению с мужчинами – 28%. Анализ структуры соматических расстройств у проживающих геронтологического социально-медицинского отделения показал, что наибольшую частоту среди мужчин в порядке убывания имеют сердечно-сосудистая патология (78%), заболевания нервной системы (22%), заболевания сосудов нижних конечностей (22%), заболевания кожных покровов (22%). Среди женщин на первом месте стоят сердечно-сосудистые заболевания (48%), заболевания сосудов нижних конечностей (43%). Высокие значения, в отличие от мужчин, имеет и частота заболеваний опорно-двигательного аппарата (43%), что соответствует большей распространенности данной патологии среди женщин в общей популяции. Также большую частоту среди женщин имеют такие группы патологий, как заболевания нервной системы (35%), желудочно-кишечного тракта (22%), эндокринных желез (22%). В ходе проведении реабилитационных мероприятий было установлено, что у женщин, в отличие от мужчин, наибольшая положительная динамика была выявлена со стороны показателей личностной и реактивной тревожности, а также количества субъективных жалоб. У мужчин в большей степени улучшились показатели качества жизни.

Выводы: таким образом, проведение реабилитационных мероприятий у пациентов, проживающих в доме-интернате для престарелых и инвалидов с учетом гендерных особенностей позволяет улучшить состояние пациентов, что способствует лучшей их адаптации к условиям дома-интерната.

СТРУКТУРА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Джериева И.С., Волкова Н.И., Панфилова Н.С., Спасская Ю.В., Комурджянц М.С., Славный П.П.
ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Цель работы: определить структуру пищевого поведения у женщин в пременопаузе.

Материалы и методы: было обследовано 57 женщин с избыточной массой тела (индекс массы тела >30 кг/м^2), средний возраст 46,5 ± 4,5 лет, которые были разделены на две группы: женщины с метаболическим синдромом (МС) и без него (21 и 36 человек соответственно). МС был верифицирован согласно критериям International Diabetes Federation, 2005. Тип пищевого поведения определялся с помощью голландского опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire), согласно которому выделяют три типа пищевого поведения: эмоциогенный, экстернальный и ограничительный. Средние показатели эмоциогенного, экстернального и ограничительного пищевого поведения для людей с нормальным весом составляют 1,8; 2,7 и 2,4 соответственно.

Результаты: в целом среди обследованных женщин отсутствие нарушения пищевого поведения по трем градациям не было выявлено ни у одной пациентки. Нарушение пищевого поведения по эмоциогенному типу наблюдалось в 5,2% случаев, по экстернальному типу – в 47,5, по ограничительному типу – в 36,8% случаев. Смешанный тип пищевого поведения (сочетание эмоциогенного и экстернального) был выявлен у 10,5% обследованных женщин. При сравнении типов пищевого поведения у женщин с МС и не имеющих данной патологии были выявлены следующие особенности. В группе пациенток без МС эмоциогенное пищевое поведение отмечалось в 8% случаев, экстернальное – у 42, ограничительное – у 33% женщин. Сочетание эмоциогенного и экстернального пищевого поведения было выявлено в 17% случаев. Среди женщин с верифицированным МС преобладал экстернальный тип пищевого поведения (57%), ограничительное пищевое поведение отмечалось у 43% обследованных. Эмоциогенный тип пищевого поведения у лиц с МС выявлен не был.

Выводы: таким образом, имеются достоверные различия в структуре пищевого поведения у женщин с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями и без таковых. У пациенток с МС отсутствует эмоциогенный тип пищевого поведения и преобладает экстернальный. Эти особенности необходимо учитывать при выборе методов снижения веса у обеих групп пациенток.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НОЧНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПИТАНИЯ И ДЕПРЕССИЕЙ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАСОЙ ТЕЛА

Джериева И.С., Волкова Н.И., Панфилова Н.С., Комурджянц М.С., Зибарев В.Л., Славный П.П.
ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Цель работы: оценить взаимоотношения между типом пищевого поведения, нарушением сна и наличием аффективных расстройств у женщин с избыточной массой тела.

Материалы и методы: было обследовано 57 женщин с избыточной массой тела (средний показатель индекса массы тела 37,9 ± 6,5). Средний возраст 46,5 ± 4,5 лет. Расстройства пищевого поведения диагностировались согласно рекомендациям Jhon P., Night Eating Syndrome: diagnosis, epidemiology and management, 2005. Для оценки психоэмоционального состояния использовалась шкала CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), по которой депрессивные расстройства отмечаются при сумме баллов более 17. Оценка качества ночного сна производилась согласно шкале субъективной оценки качества ночного сна. Расстройства сна регистрировались при сумме баллов менее 19. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6,0 с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (после подтверждения нормального распределения показателей) и проверкой его статистической значимости.

Результаты: нарушения пищевого поведения выявлено у 74% женщин с избыточной массой тела. При этом night eating syndrome (NES) наблюдаря у 58% обследованных, sleep-related eating disorder (SRED) – у 16%, binge eating disorder (BN/BED) выявлен не был. Нарушения сна отмечались у 24% обследованных. Депрессивные расстройства были выявлены в 58% случаев, средний балл по шкале CES-D составил 18 (min 17 – max 29 баллов). При проведении корреляционного анализа была найдена прямая корреляционная связь умеренной силы между выраженностью депрессии и расстройствами сна ($|r| = 0,4$), а также слабая прямая корреляционная связь между выраженностью депрессии и NES ($|r| = 0,2$), степенью нарушения сна и SRED ($|r| = 0,2$).

Выводы: нарушения пищевого поведения часто сопровождаются расстройствам сна. Между последними и степенью депрессии существует умеренная связь. Кроме того, найденная прямая корелляционная зависимость между выраженностью депрессии и ночными расстройствами питания делает необходимым тщательную оценку не только психоэмоционального состояния пациенток, но и структуру сна, и ночных расстройств питания с целью их коррекции, а следовательно, предупреждения и лечения нарушений сна и пищевого поведения как факторов, способствующего развитию ожирения.

ВЛИЯНИЕ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

Жертовская Т.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П.

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Цель: определить по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) структурно-геометрических показателей левых отделов сердца в зависимости от суточного профиля артериального давления (АД) у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в период перименопаузы.

Методы исследования: за период 6-месячного наблюдения обследовано 76 женщин с АГ в период перименопаузы в возрасте от 46 до 67 лет, средний возраст пациенток составил 55,0 ± 0,62 лет. Выполнялось ЭхоКГ левых отделов сердца с оценкой показателей геометрии, систолической, диастолической функции; суточное мониторирование АД, по которому рассчитывали суточный индекс (СИ) для систолического и диастолического АД. В зависимости от СИ АД женщины с АГ были разделены на четыре группы: I – 43 пациентки с сохраненным суточным профилем АД-dipper; II – 14 больных с недостаточным ночным снижение АД – nondipper; III – 11 с признаками ночной гипертензии – night peaker; IV – 8 с избыточным снижением ночного АД – over dipper. Исследуемые были сопоставимы по возрасту, тяжести АГ. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин без признаков сердечно-сосудистой патологии.

Результаты: в I группе изменялась геометрическая модель левого желудочка, при этом в 45% случаев регистрировалась концентрическая гипертрофия и в 25% – концентрическое ремоделирование, отмечено нарушение систолической и диастолической функции. Во второй – концентрическая гипертрофия в 47% случаев и в 27% – концентрическое ремоделирование, выявлено снижение систолической и диастолической функции с нарушением всех фаз диастолы. В третьей– изменение геометрической модели левого желудочка с формированием концентрической гипертрофии в 71% случаев и в 15% – эксцентрической гипертрофии, сопровождающейся снижением систолической и диастолической функций. В четвертой нет изменения геометрической модели левого желудочка, в 91% случаев встречается концентрическое ремоделирование, достоверно не изменяются показатели систолической и диастолической функций левого желудочка.

Выводы: выявленные изменения структурно-геометрических показателей, типов ремоделирования можно использовать при разработке принципов терапии женщин с АГ в период перименопаузы и прогноза заболевания.

ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ КАК АРИТМОГЕННЫЙ ФАКТОР ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Кусова А.Б., Смирнова В.А., Мкртумян А.М., Стрюк Р.И.
ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Нарушение сердечного ритма при беременности регистрируется по различным данным с частотой до 25%. В развитии аритмии у этой категории женщин рассматриваются как органическое поражение сердечно-сосудистой системы, так и физиологические изменения происходящие в организме женщины при гестации.

Цель исследования: оценка вклада функциональной активности симпатоадреналовой системы в развитии аритмии у практически здоровых женщин при беременности.

Материалы и методы: обследовано 125 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, из них 100 женщин-беременных во II триместре, и 25 практически здоровых небеременных женщин. У всех обследуемых оценивали, наряду с тщательным физикальным обследованием, данные Эхо-КГ на аппарате Logic-400 методами двумерной и допплер-эхокардиографии с регистрацией в М- и В-импульсно-волновом и непрерывно-волновом режимах, холтер-мониторирование ЭКГ в течение 24 часов на мониторах Medilog Prima. Активность симпато-адреналовой системы определяли по величине β-адренорецепции мембран эритроцитов методом, основанным на изменении осмотический резистентности эритроцитов в присутствии адренореактивного вещества набором реагентов «АРМ-АГАТ» (ООО «АГАТ-МЕД», Москва).

Результаты: по данным клинико-инструментального обследования все пациентки были практически здоровы. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ показали, что нарушение сердечного ритма регистрировались у 80 (64%) беременных, у 25 женщин весь период наблюдения регистрировался синусовый ритм. Чаще всего имела место желудочковая экстрасистолия (50–62,5%), несколько реже – суправентрикулярная экстрасистолия (30, 37,5%).

Количество экстрасистол за сутки колебалось от 800 до 40 548, составив в среднем для наджелудочковой экстрасистолии 3 302, для желудочковой экстрасистолии – 9 941.

Исследование показателя β-АРМ выявило повышенные его значения практически у всех беременных, что соответствует физиологической гестационной гиперсимпатикотонии. Вместе с тем у 89 (71,2%) беременных величины β-АРМ выше 40 усл. ед., что по условиям метода соответствует выраженной денсиситизации адренорецепторов в условиях повышенной активности симпатоадреналовой системы.

Следует подчеркнуть, что в этой группе пациенток чаще регистрировались наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, и их среднее количество за сутки достоверно превышало группу с β-АРМ меньше 40 усл. ед.

Выводы: одним из патогенетических факторов развития аритмии во время беременности является чрезмерная гиперсимпатикотония, что проявляется величинами β-АРМ, превышающими 40 усл. ед.

РОЛЬ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ларёва Н.В., Говорин А.В., Пустотина З.М.
ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Целью работы было изучение распространенности тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) и их влияния на функцию эндотелия у женщин в постменопаузе.

Методы исследования: общеклиническое обследование, оценка выраженности депрессии по шкале Hamilton, личностной и ситуативной тревожности – по шкале Спилбергера–Ханина, определение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови по методу Hladovec, исследование метаболитов оксида азота в сыворотке крови, ультразвуковая допплерография плечевой артерии, проведение пробы с реактивной гиперемией для оценки эндотелийзависимой вазодилатации; методы непараметрической статистики.

Результаты: в исследование включено 203 женщины, у 61 из которых менопауза была естественной, а 142 – хирургической. В контрольную группу вошли 35 здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией. Средний возраст больных составил 41,2 ± 6,4 лет, длительность менопаузы от 9 месяцев до 12 лет. ТДР выявлены у 82,8% пациенток: легкая депрессия у 40,4%, умеренная – у 37 и тяжелая – у 5,4% больных. Установлено, что у женщин с естественной менопаузой чаще формируются умеренно-выраженные и тяжелые ТДР (59% против 29,5% в группе пациенток с хирургическим климаксом), тогда как у пациенток, перенесших овариоэктомию, чаще выявлялись ТДР легкой степени выраженности (45,1% против 29,5% у женщин в состоянии естественной менопаузы). У женщин в постменопаузе выявлено снижение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия по

сравнению с контрольной группой, причем степень снижения зависела от тяжести ТДР: количество нитритов в сыворотке крови у женщин с легкими ТДР было на 18,6% ниже, а у пациенток с умеренными и тяжелыми ТДР – на 25,6% ниже, чем у здоровых лиц; различия между группами больных статистически значимы ($P = 0{,}012$). Количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови у женщин в постменопаузе было увеличено в 2,1 раза по сравнению со здоровыми ($P = 0{,}001$), достоверных различий между группами в зависимости от тяжести ТДР не выявлено. Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией рассчитывался коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии, характеризующий ее способность к вазодилатации. Этот коэффициент у женщин в постменопаузе без ТДР достоверно не отличался от контрольной группы (0,19 ± 0,06 и 0,29 ± 0,13, соответственно), тогда как у пациенток с легкими ТДР он составил –0,04 ± 0,02, а у больных с умеренно-выраженными и тяжелыми ТДР – –1,04 ± 0,2 условных единиц (различия между группами в зависимости от тяжести депрессии статистически значимы, $P = 0{,}002$).

Заключение: таким образом, у большинства женщин с хирургической менопаузой выявлены тревожно-депрессивные расстройства, причем тяжесть депрессии зависит от типа менопаузы. Кроме того, в группе больных выявлены признаки дисфункции эндотелия. Обнаружено, что степень нарушения эндотелиальной функции находится во взаимосвязи с тяжестью аффективных расстройств.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ларёва Н.В., Говорин А.В., Лузина Е.В.
ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

В настоящее время широко обсуждается роль иммунологических нарушений в патогенезе различных заболеваний. Считается доказанным участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца, миокардитах, дилатационной кардиомиопатии. Однако сведений, касающихся роли нарушений цитокинового статуса в патогенезе диастолической сердечной недостаточности у женщин в постменопаузе в литературе практически нет.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) у женщин в постменопаузе и роль нарушений цитокинового статуса в ее формировании.

Материал и методы: в исследование включены 203 женщины в состоянии естественной или хирургической постменопаузы. Проводилось эхокардиографическое исследование с оценкой трансмитрального потока, количественное определение содержания фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкинов 1β и 4 (ИЛ-1β и ИЛ-4) методом твердофазного ИФА при помощи наборов ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург. Контрольная группа была сформирована из 35 здоровых женщин репродуктивного возраста. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft) с применением непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты исследования: у 52% исследованных пациенток выявлена ДДЛЖ по гипертрофическому типу: скорости пиков Е и А составили 0,72 ± 0,12 и 0,94 ± 0,18 м/с, соответственно, время изоволюметрического расслабления ЛЖ – 145 ± 18 мс, время медленного наполнения 114 ± 7 мс. Частота встречаемости ДДЛЖ зависела от геометрической модели его архитектоники: при нормальной геометрии ЛЖ ДДЛЖ встречалась в 18% случаев, при концентрическом ремоделировании – в 39; при эксцентрической гипертрофии – в 52 и при концентрической гипертрофии – в 73% случаев. Ни у одной пациентки систолической дисфункции левого желудочка выявлено не было: ФВ ЛЖ составила 64 ± 7%. Установлено, что концентрации изученных цитокинов, будучи повышенными у всех женщин в постменопаузе, максимальных величин достигали в группе пациенток с ДДЛЖ. Так, уровень ФНО-α в группе женщин с ДДЛЖ был в 1,9 раз выше, уровень ИЛ-1β – в 1,7 раз выше, а уровень ИЛ-4 – в 1,6 раз выше, чем в группе пациенток без нарушений диастолы. От показателей контрольной группы женщины с ДДЛЖ отличались в 10,6; 8,2 и 4,3 раза для ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-4, соответственно ($P < 0{,}0001$ во всех случаях).

Выводы: таким образом, у женщин в постменопаузе достаточно часто (в 52% случаев) встречаются нарушения диастолического наполнения ЛЖ. В этой группе пациенток выявлено выраженное повышение содержания некоторых цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-4) в сыворотке крови не только в сравнении с контрольной группой, но и в сравнении с группой постменопаузальных женщин с ненарушенной диастолической функцией ЛЖ. Выявленные сдвиги могут отражать участие иммунологических нарушений в патогенезе диастолической сердечной недостаточности у женщин в постменопаузе.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Литяева Т.Ю., Баталин В.А., Баталина М.В., Аверьянов В.Н.
ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться распространенным синдромом с неблагоприятным течением. Сахарный диабет (СД), наряду с АГ и ИБС и их сочетанием, входит в основную группу этиофакторов ХСН. Данные литературы свидетельствуют о значимых различиях течения как ХСН, так и СД 2-го типа в мужской и женской популяциях.

Цель: изучение особенностей ХСН у мужчин и женщин с СД 2 типа.

Под наблюдением находилось 143 больных СД 2-го типа, поступивших в эндокринологическое отделение ОКБ г. Оренбурга за два месяца. Диагностика ХСН проводилась в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК и ОССН второго пересмотра (2006 г.), т.е. кроме выявления патогномоничных симптомов проводили их оценку в баллах по шкале оценки клинического состояния в модификации В.Ю.Мареева (2000), тест 6-минутной, результаты которого трактовали с учетом возраста, пола и индекса массы тела. При выполнении эходопплеркардиографии регистрировали основные параметры как систолической, так и диастолической функций левого желудочка.

Результаты: как и следовало, ожидать в «срезе» поступивших за два месяца преобладали женщины: 93 пациентки и только 50 мужчин. Средний возраст их значимо не различался: 56,4 ± 1,03 и 54,0 ± 1,52, $p > 0,05$. У 84 женщин диагностирована АГ (90,3%), среди мужчин – у 43 (86,0%). ИБС выявлена у 36 женщин (38,7%) и 17 мужчин (34,0%). Среди всех обследованных четкую границу между развитием СД, АГ и ИБС провели 80%, указывающих на первичное появление АГ и/или ИБС, остальные отмечали одновременное возникновение данных заболеваний. ХСН диагностирована у 74 женщин (79,6%) и 35 мужчин (68,0%). Распределение по ФК синдрома среди женщин и мужчин было сопоставимо: I ФК – 51,4 и 54,3%; II ФК – 37,8 и 40,0%; III ФК – 10,8 и 5,7%. При этом у всех пациентов с ХСН имели место АГ, ИБС или их сочетание.

Заключение: таким образом, проведенное исследование показало, что среди больных СД 2-го типа, требовавших госпитализации в специализированное областное отделение, во всех случаях ХСН диагностирована, когда, кроме диабета, имело место наличие АГ, ИБС или их сочетание. Существенной гендерной разницы в «портрете» пациента с СД 2-го типа, осложненного ХСН, выявить не удалось.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ХОФИТОЛОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Обухова О.А., Стрюк Р.И.
ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Цель: оценить эффективность хофитола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ревматической болезнью сердца (РБС).

Материалы и методы: обследованы 65 пациенток хронической ревматической болезнью сердца и ХСН II–III функционального класса (ФК) по (NYHA). Возраст больных РБС с митральными и митрально-аортальными пороками сердца составил от 49 до 76 лет (средний возраст 64,2 ± 11,8 года). Все женщины были в менопаузе. Беременность и роды были у 49, нарушения менструального цикла в анамнезе отмечены у 17 женщин. Всем больным проводили обследования по стандартной методике, включающей тщательное изучение анамнеза, обычные исследования крови, мочи и биохимических показателей.

Все больные получали стандартную терапию, включающую бета-блокатор карведилол, диуретики, ингибиторы АПФ, дигоксин при мерцательной аритмии. В качестве гепатопротективного препарата в комплексной терапии ХСН использовали препарат растительного происхождения хофитол.

Хофитол назначали по 2 табл. 3 раза в сутки 4 недели.

Результаты: у пациенток независимо от стадии ХСН выявлены гиперферментемия (АСТ 54,87 ± 3,94, АЛТ 49,23 ± 4,76 Ед/л), гипербилирубинемия (28,46 ± 4,78 мкмоль/л,) повышение общего холестерина (6,68 ± 0,76 ммоль/л), увеличение значений гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) 65,60 ± 3,50 Ед/л и щелочной фосфатазы (ЩФ) 198,16 ± 36,17 Ед/л, ммоль/л), наиболее выраженные у больных с ХСН III ФК. После проведения комплексного лечения с курсом хофитола отмечается достоверное снижение уровня трансаминаз (АСТ 36,46 ±

± 4,38Ед/л, АЛТ 37,45 ± 3,27 Ед/л), общего билирубина (19,71 ± 3,38 мкмоль/л), холестерина 5,20 ± 0,37 ммоль/л и маркеров холестаза (ГГТ 45,3 ± 2,0 Ед/л и ЩФ 99,16 ± 21,15 Ед/л).

Выводы: 1. У больных хронической ревматической болезнью сердца отмечается повреждение ткани печени, которое проявляется цитолизом, холестазом и гиперхолестеринемией. 2. Комплексная терапия хронической сердечной недостаточности в сочетании с курсовым лечением хофитолом улучшает биохимические показатели функциональных проб печени.

ПРОГРАММА ПОДГОТОВКИ К РОЖДЕНИЮ И РОДИТЕЛЬСТВУ КАК КОМПОНЕНТ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Островская Е.А.

ГОУ Центр психолого-педагогической коррекции и реабилитации «Восточный», Москва

Попытки решить проблему снижения риска перенатальной патологии при помощи использования прогрессивных медицинских технологий не всегда приносят необходимый эффект. Однако акушеры часто отмечают лучшее течение родов и послеродового периода у рожениц, посещавших занятия по подготовке к рождению и родительству. В ходе ее женщины получают представление о процессе родов и послеродового периода, физиологии новорожденного, а также приобретают навыки дыхания и саморегуляции. Все это снижает их тревожность и позволяет устранить или уменьшить обычное при тревоге напряжение мышц тела и задержку дыхания, приводящие к усилению боли и неадекватному поведению в родах.

Психологическая работа с беременными физиологична, безопасна, практически не имеет противопоказаний, не дает осложнений для здоровья женщины и пренейта. Мы берем за основу принципы, предложенные И.З.Вельвовским в его системе дородовой психопрофилактики, которая, однако, имеет недостаток – отсутствие помощи на уровне формирования родительства, настроя на ребенка, восприятия его как самостоятельной личности.

Программа включает в себя *три компонента*: *информационный* – информирование о физиологических механизмах родов, особенностях режима, питания, выполнения правил гигиены во время беременности, родов и послеродовом периоде, правилах ухода за ребенком, принципах грудного вскармливания; *воспитательный* – создание условий для включения чувства материнства, любви к ребенку, семье, воспитание родительства, посредством формирования связи между родителями и пренейтом, создания настроя на ребенка, на взаимодействие в паре на новом уровне; *тренинг* – освоение навыков, необходимых в родах (дыхание, взаимодействие в паре, комплекс самообезболивания и расслабляющего массажа, релаксация), а также повышение операционального уровня родителей (взаимодействие с ребенком).

Целями программы являются: эмоциональная поддержка беременных женщин; снижение эмоционального напряжения, страха перед родами; гармонизация психологического и физического состояния женщины в период беременности; формирование родительской позиции; развитие родительской компетенции.

Программа состоит из восьми трехчасовых занятий, разделенных на циклы о: беременности, родах, ребенке. Каждое занятие включает в себя лекционную часть, видео-иллюстративный материал, тренинг или обсуждение материала. Перед началом работы участницы проходят диагностику типа психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) по И.В.Добрякову, анкетирование по онтогенезу материнства (Г.Г.Филиппова), собирается пренатальный анамнез, в ходе занятий слушательницы проходят проективную диагностику (по Г.Г.Филипповой).

Программа была создана в 2006 году и апробирована в АНО СПЦ «Родительская школа "Драгоценность"» и ГОУ ЦППРиК «Восточный». В рамках программы прошли подготовку к родам более 400 человек. У женщин снижается тревога, они принимают родительскую позицию, выбирают естественные роды, совместное пребывание с ребенком, грудное вскармливание. Программа эффективна и, по нашим подсчетам, приводит к положительной динамике в 90% случаев.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Пивонова Н.Г, Фомин И.В.

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Цель: достижение оптимального уровня АД у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) на гипотензивной терапии и изучение влияния данной терапии на течение беременности и родов.

Материалы и методы: все женщины с I триместра беременности получали гипотензивную терапию: группа 1 (30 человек) – постоянная терапия бета-адреноблокаторами (БАБ) (метопролол тартрат), группа 2 (30 человек) – ротационная терапия БАБ в I и III триместрах беременности и антагонисты кальциевых каналов (АКК) (нифедипин SR или верапамила гидрохлорид) во II триметре, группа 3 получала АКК во время всей беременности (14 человек). Контрольная группа – 37 беременных с ХАГ, не получавших гипотензивную терапию (ретроспективно).

Результаты: средний возраст пациенток в группах 1–3 – 31,1 ± 5,3; 28,8 ± 4,6; 29,1 ± 5,2 года соответственно, а в контрольной – 29,0 ± 4,9 года. В процессе терапии на сроке до 12 недель беременности уровень АД в группах лечения достоверно снизился по сравнению с исходным и составил: в группе 1 – 120,3/78,7 мм рт. ст., в группе 2 – 119,8/77,9 мм рт. ст., а в группе 3 – 119,7/76,5 мм рт. ст. Во II триместре АД недостоверно повысилось в группе 2 до 122,2/78,5 мм рт. ст, а в III триместре повысилось в группах 1 и 3 до 122,1/81,8 и до 120,0/78,5 мм рт. ст. Дозы гипотензивных препаратов постоянно увеличивались и титровались до достижения оптимального АД. В группе контроля АД всю беременность было высоким: в I триместре 148,4/95,7 мм рт. ст., во II – 140,4/89,6; в III – 146,0/94,2 мм рт. ст. В нашем исследовании риск развития гестоза значительно снижается на фоне достижения целевого АД. Частота гестоза в группе 1 и в группе контроля – 56,7%, в группе 2 – 30%, в группе 3 – 78,6% случаев. В 1 группе наблюдения частота среднетяжелых форм гестоза составляет 17,7%, что недостоверно выше, чем в группе контроля (14,3%) ($p_{1/К} = 0,79$), в группе 2 – 22,2% случаев от общего числа женщин с гестозом в этой группе, что недостоверно выше, чем в первой группе ($p_{1/2} = 0,64$), а в 1 группе частота среднетяжелого гестоза идентична частоте в группе 2 и недостоверно выше в контрольной группе (20% случаев, $p_{2/3} = 0,41$, $p_{3/К} = 0,51$). Частота тяжелых гестозов в группе 3 максимальна (20%). В группе 1 тяжелые гестозы диагностированы в 17,7%, а в группе контроля – в 4,7% случаев ($p_{1/К} = 0,36$, $p_{1/3} = 0,67$, $p_{3/К} = 0,53$). Тяжелые гестозы не были выявлены в группе 2. Небольшая частота развития гестозов у женщин в группе контроля связана с набором женщин ретроспективно. Осложнения родов, которые возникали из-за нарастания тяжести гестоза и повышения АД в родах, акушерских осложнений во время родоразрешения, в 1 группе отмечались в 63,3% случаев, в группе 2 – у 36,6% женщин, а в группах 3 и контрольной – 78,6 и 78,4% случаев соответственно.

Выводы: агрессивная гипотензивная терапия, вероятно, может снижать риск развития гестоза при применении ротационной тактики лечения, причем среднетяжелых и тяжелых форм гестоза. Осложнения родов оказались минимальными при ротационной гипотензивной терапии.

СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОЖДЕННЫХ ОТ БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Пивонова Н.Г., Фомин И.В.

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Цель: изучение влияние оптимального уровня АД у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) на фоне гипотензивной терапии на состояние плода и новорожденного.

Материалы и методы: все пациентки с I триместра беременности получали гипотензивную терапию: группа 1 (30 человек) – постоянная терапия бета-адреноблокаторами (БАБ), группа 2 (30 человек) – ротационная терапия БАБ в I и III триместрах беременности и антагонисты кальциевых каналов (АКК) во II триметре, группа 3 получала АКК во время всей беременности (14 человек). Контрольная группа (КГ) (37 человек), не получавших гипотензивную терапию (ретроспективно). Все пациентки были разделены на группы с ХАГ 1 и ХАГ 2.

Результаты: средний возраст пациенток в группах 1–3 и контрольной достоверно не различался. В процессе гипотензивной терапии на сроке до 12 недель беременности уровень АД в группах лечения достоверно снизился до 120/80 мм рт. ст., контроль сохранялся в течение всех триместров. В группе контроля АД всю беременность было высоким – от 148,4/95,7 до 146,0/94,2 мм рт. ст. ($P_{Г1,2,3}/P_{ГК} = 0,001$). Внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП) в группе 1 и контрольной сформировалась в 6,7 и 5,6% случаев соответственно, в группе 2 – в 3,3; а в группе 3 – в 1,4% случаев. Перинатальная гибель плода встречается в группе 2 в 6,6%, в группе 3 – в 14,4% случаев, а в группе контроля в 2,8% случаев. Недоношенными в группе 1 родились 16,2% детей, в группе 2 – 3,3%, а в группе 3 и контрольной – 28,8% и 18,9% детей соответственно ($P_{Г2/Г3,ГК} = 0,03$). Состояние новорожденных по шкале Апгар сразу после рождения в группе 1 оценивалось в 6,96 ± 1,62, в группе 2 – в 7,54 ± 0,74, в группе 3 в 7,33 ± 0,98 баллов, в контрольной – 7,41 ± 0,93. Через 5 минут после родов шкала Апгар улучшилась во всех груп-

пах: до 7,75 ± 1,24; 8,21 ± 0,62; 8,0 ± 0,58 и 7,95 ± 0,52 баллов соответственно. В группе 2 масса тела новорожденных была выше по сравнению с другими группами. РДС (респираторный дистресс-синдром) новорожденного наиболее часто (10% случаев) наблюдался у детей, рожденных от матерей 1 группы. В контрольной группе РДС был у 2,7% детей. В группах 2 и 3 РДС не выявлен. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС новорожденных наблюдалось чаще всего в контрольной группе (40,5 % случаев), в 1 группе – у 30% детей, в группе 2 это состояние регистрируется у 23,3% детей, а в 3 группе – в 28,6% случаев. Синдром гипертензии у новорожденных диагностирован в 1 группе в 3,3% случаев, в 3 группе – в 7,1%, в контрольной – в 13,5% случаев, а в группе 2 не зарегистрирован. При ХАГ 2 степени минимальный вес новорожденных наблюдался в группах 1 и 3, а в группе 2 он был достоверно выше ($P_{Г2/Г1,3} = 0,022$), при повышении АД 2 степени также формируется более тяжелое состояние ребенка по шкале Апгар, худшие показатели в группах 1 и 3.

Выводы: kучшее состояние новорожденных ассоциировано с ротационной тактикой гипотензивной терапии или постоянным применением БАБ. Гипотензивная терапия более оправдана у женщин с ХАГ 2 степени, и в этой группе достоверно снижается риск перинатальной смертности и улучшается состояние новорожденного.

УВЕЛИЧЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТОЗА В АНАМНЕЗЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Пивонова Н.Г., Фомин И.В.

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Цель: изучить влияние гипотензивной терапии на развитие гестоза и осложнений беременности у женщин различного сердечно-сосудистого риска и гестоза в анамнезе при достижении оптимального уровня АД.

Материалы и методы: все женщины с I триместра беременности получали гипотензивную терапию (ГТ): группа 1 (30 человек) – постоянная терапия бета-адреноблокаторами (БАБ), группа 2 (30 человек) – ротационная терапия БАБ в I и III триместрах беременности и антагонисты кальциевых каналов (АКК) во II, группа 3 – постоянная терапия АКК (14 человек). Контрольная группа (КГ) ретроспективно была создана (37 беременных с ХАГ), не получавших ГТ.

Результаты: средний возраст пациенток в группах 1–3 и КГ достоверно не различался. В процессе терапии на сроке до 12 недель беременности уровень АД в группах лечения достоверно снизился по сравнению с исходным. Во 2 триместре недостоверно повысилось АД в группе 2 до 122,2/78,5 мм рт. ст, а в III триместре АД повысилось в группах 1 и 3 до 122,1/81,8 и до 120,0/78,5 мм рт. ст. соответственно. Дозы гипотензивных препаратов постоянно увеличивались и титровались в целях достижения оптимального АД. В ГК АД всю беременность было высоким. Частота гестоза в группе 1 и в ГК составила 56,7% случаев, в группах 2 и 3 – 30 и 78,6% случаев соответственно. Анамнестически гестоз был чаще в группах 1 (16,7% случаев) и 3 (28,6% случаев) и реже в группах 2 (6,6%) и КГ (8,1%). В отличие от нормотензивных беременных во всех группах при ХАГ риск гестоза в процессе настоящей беременности достоверно повысился по сравнению с анамнестическими данными ($p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,0055$; $p_3 = 0,008$, $p_К = 0,00001$). При этом риск развития гестоза в процессе настоящей беременности был увеличен в группах 1–3 и КГ в 3,4; 4,5; 2,7; 7 раз соответственно. У женщин с ХАГ, имеющих в анамнезе высокий риск гестоза, гипотензивная терапия позволяет его снизить против лиц с неконтролируемой ХАГ. Невысокая частота гестозов у женщин в ГК связана со стратификационной ошибкой, возникшей при ретроспективном наборе. В этом случае нет данных о среднетяжелом и тяжелом гестозе, закончившемся неблагоприятно на сроках от 22 недели. При сравнении частоты гестоза в анамнезе между группами 2 и КГ не было достоверных отличий ($p_{2/К} = 0,82$), во время данной беременности между этими группами различия оказались достоверными ($p_{2/К} = 0,003$). Мы разделили всех женщин с ХАГ на группы низкого, среднего и высокого сердечнососудистого риска, проведен сравнительный анализ между степенью риска и частотой развития гестоза. У женщин с высоким риском (59,5% случаев) достоверно чаще развивался гестоз по сравнению с женщинами, имеющими средний (34,6%) и низкий (33,3%) сердечно-сосудистый риск ($p_{1,\,2/3} = 0,046$).

Выводы: минимальная частота гестоза в анамнезе и во время исследуемой беременности, а также отсутствие тяжелых форм гестоза зарегистрированы в группе ротационной гипотензивной терапии. Частота гестоза во время настоящей беременности тем выше, чем выше частота этого осложнения в анамнезе. При высоком сердечно-сосудистом риске гестоз развивается чаще, чем при низком и среднем риске, что может дать стратегическое направление работы с женщинами с ХАГ, планирующими беременность.

СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Пивонова Н.Г., Фомин И.В.

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Цель: изучить состояние плаценты при достижении оптимального уровня АД у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ).

Материалы и методы: все женщины с I триместра беременности получали гипотензивную терапию: группа 1 (30 человек) – постоянная терапия бета-адреноблокаторами (БАБ), группа 2 (30 человек) – ротационная терапия БАБ в I и III триместрах беременности и антагонисты кальциевых каналов (АКК) во II триметре, группа 3 получала АКК во время всей беременности (14 человек). Контрольная группа (КГ) создана ретроспективно без терапии (37 человек с ХАГ). Оценка состояния плаценты методом УЗИ и маточно-плацентарного кровотока (МППК) методом УЗДГ производилась на 22–24 и 32–34 неделях беременности.

Результаты: средний возраст пациенток в группах 1–3 и КГ достоверно не различался. В процессе гипотензивной терапии со срока 12 недель беременности уровень АД в группах лечения достоверно снизился и сохранялся в пределах 120/80 мм.рт.ст. В группе контроля АД всю беременность было высоким ($P_{Г1, 2, 3}/P_{ГК} = 0{,}001$). Более 95% женщин на сроке 22 недели исследованы для оценки состояния плаценты. Патологических изменений плаценты не описано в КГ, структурные изменения выявлены у 10% женщин группы 1, у пациенток групп 2 и 3 недостоверно реже – в 3,3 и 7,2% случаев соответственно. На сроках от 32 недели беременности отмечается увеличение частоты развития структурных изменений во всех группах лечения: в КГ – 14% женщин, в группе 1 увеличился до 13,8% случаев, а в группах 2 и 3 – до 23,3 и 35,7% случаев соответственно ($p_{1/2} = 0{,}34$; $p_{2/3} = 0{,}39$; $p1/3 = 0{,}1$; $p_{1/К} = 0{,}98$; $p_{2/К} = 0{,}33$; $p_{3/К} = 0{,}08$). Преждевременное созревание плаценты с развитием дегенеративных изменений в III триместре отмечено у женщин группы 1 в 3,5% случаев, в группе 2 – 6,7; в группе 3 – 21,4; а в КГ – в 11,1% ($p_{1/2} = 0{,}57$; $p_{2/3} = 0{,}15$; $p_{1/3} = 0{,}055$; $p_{1/К} = 0{,}25$; $p_{2/К} = 0{,}53$; $p_{3/К} = 0{,}34$). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты наблюдалась примерно с одинаковой частотой в группах 1, 2 и ГК: 3,5; 3,3 и 2,8% случаев соответственно), а в группе 3 не отмечалась ($p_{1/2} = 0{,}97$; $p_{2/3} = 0{,}49$; $p_{1/3} = 0{,}48$; $p_{1/К} = 0{,}87$; $p_{2/К} = 0{,}9$; $p_{3/К} = 0{,}53$). Раннее развитие нарушений МППК (второй степени) на 22 неделе беременности выявлено только у женщин группы 3 в 7,2% случаев. На сроке 32 недели беременности в этой же группе нарушений МППК 1-ой степени выявлено 14,3% случаев, 2-ой степени – 7,2%. У женщин группы 1 и 2 искомые нарушения встречались только в III триместре и составили 3,3 и 6,6% (1) и 10,0 и 0% (2) случаев по степени тяжести соответственно. По сравнению с ГК, в которой в общей сумме нарушения МППК составили 22,2%, только в группе 3 данный показатель оказался недостоверно хуже ($p_{1/2} = 1$; $p_{2/3} = 0{,}3$; $p_{1/3} = 0{,}3$; $p_{1/К} = 0{,}18$; $p_{2/К} = 0{,}18$; $p_{3/К} = 0{,}96$).

Выводы: длительное применение АКК в течение всей беременности повышает риск развития структурных изменений и преждевременного созревания плаценты. Риск отслойки нормально расположенной плаценты не связан с выбором тактики гипотензивной терапии, а чаще всего предопределяется формирующимся гестозом. Нарушения МППК регистрируются чаще в группе, где женщины длительно получали АКК или не контролировали АД.

ДОСТИЖЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИЧЕСКИХ ПОДХОДАХ ТЕРАПИИ

Пивонова Н.Г., Фомин И.В.

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Цель: оценить эффективность гипотензивной терапии и динамику титрации средних доз гипотензивных препаратов в целях достижения оптимального уровня АД у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ).

Материалы и методы: все женщины с I триместра беременности получали гипотензивную терапию: группа 1 (30 человек) – постоянная терапия бета-адреноблокаторами (БАБ) (метопролол тартрат – МТ), группа 2 (30 человек) – ротационная терапия БАБ в I и III триместрах беременности и антагонисты кальциевых каналов (АКК) (нифедипин SR (HSR) или верапамила гидрохлорид (ВГ)) во II триместре, группа 3 получала АКК во время всей беременности (14 человек). Контрольная группа (КГ) создана ретроспективно (37человек с ХАГ) без терапии.

Результаты: средний возраст пациенток в группах 1 – 3 и КГ достоверно не различался. При рандомизации исходные уровни АД в группе 1 составили 143,2 ± 8,5 и 92,7 ± 5,7 мм рт. ст., в группе 2 – 147,1 ± 8,1 и 93,5 ± 4,8 мм рт. ст.,

в группе 3 – 142,1 ± 6,7 и 93,2 ± 4,6 мм рт. ст. В КГ уровень АД составил 148,4/95,7 мм рт. ст. (САД $p_{3/}p_K$=0,027; ДАД p_1/p_K = 0,049). В процессе терапии на сроке до 12 недель беременности уровень АД в группах лечения достоверно снизился и составил: в группе 1 – 120,3/78,7 мм рт. ст., в группе 2 – 119,8/77,9 мм рт. ст., а в группе 3 – 119,7/76,5 мм рт. ст. Во II триместре АД недостоверно повысилось в группе 2 до 122,2/78,5 мм рт. ст, а в III триместре повысилось в группах 1 и 3 до 122,1/81,8 и до 120,0/78,5 мм рт. ст. В ГК АД всю беременность было высоким: 140,4/89,6 – 146,0/94,2 мм рт. ст. Частота пульса на фоне гипотензивной терапии возрастала от I до III триместра во всех группах. Достижение оптимального АД проводилось при титрации лекарственных средств: увеличение дозы основного препарата и при отсутствии эффекта проводилось подключение метилдопы. У женщин группы 1 доза МТ увеличивалась линейно от I триместра беременности до родов (с 39,2 ± 24,3 мг/сутки до 56,7 ± 46,4 мг/сутки) ($p_{I/III}$ = 0,003). У 3,3% женщин группы 1 требовалось подключение метилдопы во II и у 20% – III триместре. Женщины группы 2 получали: в I триместре – 44,2 ± 23,2 мг/сутки МТ, во II триместре принимали ВГ в 96,7% случаев (76,3 ± 44,9 мг в сутки), а HSR в 3,3% случаев (30 ± 0,0 мг/сутки). В II триместре доза МТ была увеличена и составила 93,2 ± 48,7 мг/сутки. В группе 2 метилдопа добавлялся во II триместре в 3,3% случаев, а в III триместре – в 16,6% случаев. В группе 3 женщины получали ВГ в 42,9 % случаев, а HSR – у 57,1% пациенток, средние суточные дозы ВГ в I и во II триместре беременности не изменялись и составили 83,3 ± 80,4 мг, а в III триместре достоверно увеличилась до 104,0 ± 21,2 мг. Доза HSR не изменялась во II триместре в группе 3 и составила 37,5 ± 10,6 мг/сутки, а к III триместру доза HSR увеличилась до 52,5 ± 21,2 мг/сутки. В III триместре в группе 3 у 7,2% женщин потребовалось добавление метилдопы. В 14,3% случаях к АКК был добавлен МТ в средней дозе 87,5 ± 88,4 мг/, т.к. титрация метилдопы до 3,0 г в сутки не позволяла контролировать уровень АД. Решено включить БАБ для снижения риска раннего и длительно текущего гестоза.

Выводы: достижение оптимального уровня АД у беременных с ХАГ зависит от динамичности доз препаратов в зависимости от триместра беременности.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИБС В РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ ВЫБОРКЕ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ДЕВЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ (1998–2007 гг.)

Поляков Д.С., Фомин И.В., Бадин Ю.В.

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Эффективное лечение ишемической болезни сердца (ИБС) предусматривает обязательное назначение четырех групп лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторов (ББ), антиагрегантов и статинов вне зависимости от пола и возраста. В идеальной ситуации прием данных групп должен присутствовать почти у 100% больных ИБС.

Цель исследования: выявить и оценить особенности терапии у больных ИБС мужчин (М) и женщин (Ж) в репрезентативной выборке Нижегородской области (РВНО) за период с 1998 по 2007 г.

Материалы и методы: создана РВНО в 1998 г., повторно обследована в 2000 г. в рамках пилотного проекта ЭПОХА и в рамках национальной выборки ЭПОХА в 2002 и 2007 гг. Диагноз ИБС пациентам выставлялся на основании анамнеза и опросника Rose (1964). Анализировалась частота приема препаратов базисной терапии среди М и Ж, больных ИБС.

Результаты: распространенность ИБС в РВНО среди М и Ж составляла 9,1 и 13,7% в 1998 г. (p < 0,001), 11,2 и 15,8% – в 2002 г. (p < 0,001), 10,8 и 13,2% – в 2007 г. (p < 0,09). При этом не отмечалось статистически достоверных различий в динамике распространенности ИБС в течение девяти лет как среди М, так и среди Ж.

Частота приема ББ среди М и Ж в 1998 г. составила 12,0 и 5,3% (p = 0,01), в 2002 г. –14,7 и 24,5% (p = 0,02), в 2007 г. –35,0 и 44,6% (p = 0,12) случаев соответственно. Возрастание частоты приема ББ как среди М, так и среди Ж за 9 лет оказалось статистически значимой (p < 0,001). ИАПФ в 1998 г. принимали 14,1% М и 10,6% Ж (p = 0,29), в 2002 г. – 32,4% М и 44,2% Ж (p = 0,02), в 2007 г. – 55,0% М и 71,7% Ж (p = 0,001). Частота приема ИАПФ с 1998 по 2007 г. достоверно (p < 0,001) увеличилась. Прием аспирина среди больных ИБС отмечался в 3,8% случаев среди М и в 5,9% среди Ж в 2002 г. (p = 0,33), а в 2007 г. данный показатель составил 29,0% случаев среди М и 13,9% случаев среди Ж (p = 0,003). Частота приема аспирина достоверно увеличилась как среди М, так и среди Ж (p < 0,001). В 1998 и 2002 гг. частота приема статинов среди больных ИБС равнялась нулю, а в 2007 г. частота приема данной группы лекарств составила 1,0% среди М и 0,6% среди Ж (p = 0,72).

Выводы: за девять лет наблюдения в Нижегородской области распространенность ИБС оказалась выше среди Ж по сравнению с М, данный показатель статистически значимо не изменился независимо от пола. Частота при-

ема базисной терапии ИБС увеличилась как среди М, так и среди Ж. В 2002 г. частота приема ББ оказалась выше среди Ж, а в 2007 г. оказалась сопоставима с таковой у М. ИАПФ достоверно чаще принимали Ж по сравнению с М. Терапия аспирином чаще отмечалась среди М, нежели среди Ж, причем в 2007 г. данный показатель оказался достоверным. Частота приема статинов, стремящаяся к нулю, говорит о низкой профилактической работе в отношении сердечно-сосудистых осложнений со стороны врача. Отмечая повышение частоты приемов базисных лекарственных средств для лечения ИБС, она далека от идеальной, а эффективность терапии изучаемого заболевания остается на низком уровне независимо от гендерных различий.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АФИНА

Проурзина Н.В.[1], Сайгитов Р.Т.[1], Глезер. М.Г.[1, 2]
[1] Городская клиническая больница № 59, Москва;
[2] НИЦ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование является наиболее доступным и распространенным методом диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Вместе с тем известно, что чувствительность отдельных ЭКГ критериев ГЛЖ не превышает 50%, тогда как специфичность достигает значений 90-95%. На сегодняшний день описано более 30 ЭКГ критериев ГЛЖ, в том числе учитывающих и гендерные особенности диагностики этого синдрома. Однако их валидность остается предметом обсуждения.

Цель: в исследовании, выполненном в рамках эпидемиологической программы АФИНА, изучалась распространенность ГЛЖ среди женщин с АГ, обращающихся на прием к врачу поликлиники по любому поводу.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 293 врача амбулаторного звена в 56 городах Российской Федерации. ЭКГ была приложена к индивидуальной регистрационной карте 849 женщин из числа включенных в исследование ($n = 2\,862$). Расшифровка ЭКГ включала определение амплитуды зубцов R и S, продолжительности интервалов QRS и QT, наличие смещения сегмента ST и изменения зубца T, отклонение оси сердца. В конечном счете, наличие ГЛЖ было оценено с помощью 19 критериев, в том числе и таких широко применяемых, как Соколова–Лайона, Губнера, корнельский индекс/произведение.

Результаты: возраст женщин, включенных в настоящее исследование, составил 56 ± 10 лет, окружность талии – 93 ± 13 см, уровень АД 160 ± 18/95 ± 10 мм рт. ст., АД ⩾140/90 мм рт. ст. было отмечено в 96% случаев. Наличие ГЛЖ хотя бы на основании одного из 19 критериев (рассчитано для 843 женщин, в шести случаях качество ЭКГ не позволяло судить о наличии изменений), было установлено у 38% женщин. При этом чаще всего (в 48% случаев) положительным был только один из 19 критериев. Наличие двух и более критериев одновременно было обнаружено у 20% женщин, ⩾ 3 – у 13; ⩾ 4 – у 7; ⩾ 5 – в 5% случаев. Наиболее часто на ГЛЖ указывал положительный критерий Holt (отношение $R\,V_6/R\,V_5 > 1{,}0$) – обнаружен на ЭКГ у 17% женщин с АГ (у 44% в структуре всех женщин хотя бы с одним из 19 критериев ГЛЖ). В числе пяти наиболее чувствительных критериев также были отмечены корнельский индекс ($S\,V_3 + R\,aVL > 20$ мм у женщин) – у 14% (38%), критерий Lewis ([RI – SI] + [SIII – RIII] >16 мм) – у 13 (35%), корнельское произведение ([R aVL + S V3] × QRS >2436 мм/с) – у 11 (30%) и критерий Murphy ($S\,V_{1,2} + R\,V_{5,6} > 35$ мм) – у 7% (18%) женщин соответственно. Многофакторный регрессионный анализ исходных клинико-анамнестических характеристик показал, что женщины с ГЛЖ были старше, у них чаще отмечались стенокардия напряжения и инфаркт миокарда в анамнезе, они имели большую окружность талии. При поправке на эти различия антигипертензивная терапия женщин с ГЛЖ не отличалась от таковой у женщин без ГЛЖ. Интересно, что врачи ($n = 114$) отметили наличие ГЛЖ у 581 (68%) женщины с имевшейся ЭКГ (в пяти случаях заключение врача отсутствовало). Метод диагностики был указан в 523 (90%) случаях, из них в 325 (62%) случаях – только ЭКГ, в 50 (10%) – только ЭхоКГ, в 148 (28%) – ГЛЖ устанавливалась врачами на основании результатов обоих методов. Сопоставление врачебных заключений и выводов расшифровки ЭКГ показало ($n = 838$), что положительное врачебное заключение при отсутствии на ЭКГ признаков ГЛЖ было дано в 327 (39%) случаях, положительное ЭКГ заключение (наличие хотя бы одного из 19 критериев) при отсутствии аналогичного врачебного заключения – у 69 (8%) женщин. Согласованный результат о наличии ГЛЖ был отмечен в 249 (30%) случаях. Наличие ЭКГ признака ГЛЖ при отсутствии врачебного заключения о ее наличии было связано (по данным многофакторной логистической регрессии) с недооценкой врачами диагностического значения критериев Holt, Lewis и Romhilt (⩾4 баллов, учитываются вольтажные признаки ГЛЖ, наличие депрессии ST и изменения T, отклонения оси сердца и продолжительность QRS).

Заключение: ЭКГ-признаки ГЛЖ обнаруживаются более чем у трети женщин с АГ. Вместе с тем это почти вдвое ниже показателя распространенности ГЛЖ по оценке врачей поликлиник. Кроме того, на основании расшифровки ЭКГ гипертрофия была впервые установлена у каждой десятой женщины с АГ, что связано с недооценкой врачами диагностического значения критериев Holt, Lewis и Romhilt.

ЭКГ-ИЗМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ АФИНА)

Проурзина Н.Л.
Городская клиническая больница №5 9, г. Москва

Цель: оценить изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) у женщин с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы: в исследование АФИНА было включено 2 862 женщины с АГ, обратившихся к 293 врачам в поликлиники 56 городов и населенных пунктов Российской Федерации. Анализ ЭКГ был проведен у 849 женщин с АГ (30% из числа включенных). Средний возраст обследованных женщин составил 56 ± 10 лет, средняя масса тела – 81 ± 14 кг, ИМТ – 30,3 ± 5,2 кг/м^2, окружность талии – 93 ± 13 см. В среднем по группе обследованных систолическое АД на момент включения составило 160 ± 18 мм рт. ст., диастолическое АД – 95 ± 10 мм рт. ст. Длительность существования АГ составила в среднем 10,5 ± 8,9 лет. Так, 215 женщин (25%) страдали стенокардией напряжения, у 39 (5%) имелись указания на перенесенный инфаркт миокарда, у 22 (3%) – инсульт в анамнезе. Признаки ХСН наблюдались у 234 (28%) пациенток. Из сопутствующих заболеваний у 131 (15%) женщины был отмечен сахарный диабет 1/2-го типов, ХОБЛ – у 37 (4%), хронические болезни почек – у 61 (7%), заболевания печени – у 49 (6%) пациенток. По данным лабораторного обследования, средний уровень холестерина на момент включения в исследование составил 5,8 ± 1,1 ммоль/л, глюкозы натощак – 5,3 ± 1,4 ммоль/л, креатинина – 84 ± 51 мкмоль/л, калия – 4,26 ± 0,68 ммоль/л и мочевой кислоты – 257 ± 98 мкмоль/л.

Результаты: на ЭКГ 346 (47,5%) пациенток отклонений от нормы выявлено не было. В ходе анализа ЭКГ синусовый ритм регистрировался у 710 (98%) больных, мерцательная аритмия – у 18 (2%); экстрасистолия (как суправентрикулярная, так и желудочковая) – у 29 (4%). Интервал R-R в среднем по группе обследованных составил 0,85 ± 0,14 с, QRS – 0,082 ± 0,007 с, QT 0,37 ± 0,05 с. Среди нарушений проводимости наиболее часто выявлялись признаки блокады передне-верхних разветвлений левой ножки пучка Гиса – у 64 (9%) и блокады правой ножки пучка Гиса – у 29 (4%) женщин. Полная блокада левой ножки пучка Гиса была отмечена у 6 (0,8%) женщин и атрио-вентрикулярная блокада (1 степени) – у 7 (1%). ГЛЖ по тем или иным ЭКГ-признакам была установлена в 320 (38%) случаев. Анализ конечной части ЭКГ-комплекса выявил наличие его изменений в виде смещения ST-T у 117 (16%) женщин, сочетание депрессии ST с инверсией зубца T – в 38 (5%) случаев (причем оба признака в 100% случаев наблюдались у пациенток, имевших вольтажные критерии ГЛЖ). Очаговые изменения (наличие патологического q, Q, QS) наблюдались у 74 (10%) исследуемых.

Заключение: у женщин с АГ наиболее часто выявляемыми патологическими изменениями ЭКГ являются признаки ГЛЖ (преимущественно вольтажные, но имеют место и реполяризационные) и нарушения внутрижелудочкового проведения.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКИМ КЛИМАКСОМ

Пустотина З.М., Ларёва Н.В.
ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Анализ вариабельности ритма сердца – наиболее объективный метод, позволяющий оценить степень влияния вегетативной нервной системы на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель: изучение показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у женщин с хирургическим климаксом.

Материал и методы: обследованы 25 женщин (средний возраст 44 ± 3,3 года) в состоянии хирургической постменопаузы и имевшие клинические и лабораторные (уровень ФСГ в крови более 30 МЕ/л при снижении уровня эстрадиола) признаки эстрогенового дефицита. Группу контроля составили 15 здоровых женщин с сохраненной менструальной функцией, сопоставимые по возрасту. Оценка ВСР проводилась с помощью мониторирования ЭКГ с использованием аппарата «Кардиотехника 4000» на протяжении 24 часов. Статисти-

ческая обработка проведена с помощью программы Biostat с использованием непараметрических статистических методов.

Результаты: в рамках временного анализа при оценке показателя SDNN (стандартного отклонения величин интервалов NN за весь рассматриваемый период) у женщин с хирургическим климаксом отмечалось снижение общей ВСР на 15% ($p < 0,05$) по сравнению с неоперированными женщинами. У женщин в хирургической постменопаузе также отмечалось уменьшение показателя pNN50, характеризующего тонус парасимпатической нервной системы, на 33% ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. При спектральном анализе ВСР у обследуемых женщин достоверно снижалась мощность спектра во всех частотных диапазонах по сравнению с пациентками без хирургического климакса. Показатель общей мощности спектра (Тр) был снижен в среднем на 20%, очень низкочастотные колебания (VLF) – на 18; низкочастотные колебания (LF) – на 23 ($p < 0,05$); значительное снижение отмечалось и в высокочастотной области спектра (показатель HF) – в среднем на 25% ($p < 0,05$). Коэффициент, характеризующий вегетативный баланс (LF/HF), у женщин с хирургическим климаксом был увеличен в среднем на 18,6% по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), и составил 3,5 при норме 2–3.

Выводы: таким образом, у женщин с хирургическим климаксом снижается вариабельность ритма сердца как по временным, так и по спектральным показателям во всех частотных диапазонах, при этом отмечается преобладание низкочастотной (симпатической) составляющей спектра и повышенное соотношение мощности низко- и высокочастотных колебаний. Это является прогностически неблагоприятным в отношении развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА И КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Ротарь О.П., Дубровская О.Б., Дзюбенко Н.А., Малеев Э.Г., Фурсова И.В., Яковлева О.И., Конради А.О.
ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

Цель: оценить взаимосвязь метаболического синдрома (МС) с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в популяции субъектов с умственным трудом.

Методы: 1 600 субъектов умственного труда (банковские служащие) были скринированы (анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, забор крови натощак для определения глюкозы и липидного спектра). 377 (127 мужчин и 250 женщин) субъектов хотя бы с одним компонентом МС (ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак, гипертриглицеридемия и сниженный уровень ЛПВП) без сердечно-сосудистых осложнений и тяжелой сопутствующей патологии, подписанным информированным согласием были приглашены для проведения эхокардиографии (Vivid 7). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) высчитывался по формуле Deveuroux для оценки ГЛЖ. МС определялся по обоим критериям – IDF 2005 и ATPIII (модификация 2005 г).

Результаты: среднее значение ИММЛЖ было 98 ± 21 г/м^2 для женщин и 100 ± 24 г/м^2 для мужчин. Доля пациентов с ГЛЖ согласно ASE 2005 критериям (ИММЛЖ > 95 г/м^2 для женщин и > 115 г/м^2 для мужин) составил 50,8% ($n = 127$) для женщин и 36,2% ($n = 46$) для мужчин. МС, диагностированный по ATPIII критериям ассоциировался с повышенным ИММЛЖ ($p < 0001$). Среднее значение ИММЛЖ у женщин с МС было сопоставимо с женщинами без МС (97 ± 21 г/м^2 vs 99 ± 25 г/м^2, соответственно, $p < 0,001$). В это время значимое повышение ИММЛЖ регистрировалось у мужчин с МС (116 ± 24 г/м^2 vs 105 ± 20 г/м^2; $p < 0,0001$, соответственно). Однако при применении критериев IDF 2005 не регистрировалось связи МС с ГЛЖ и средние значения ИММЛЖ не отличались у субъектов с наличием и отсутствием МС (97 ± 21 г/м^2 vs 99 ± 22 г/ м^2 у женщин и 109 ± 20 г/м^2 vs 111 ± 26 г/м^2 у мужчин). Не было выявлено связи ремоделирования сердца с уровнем общего холестерина, глюкозы и ЛПВП. Множественный регрессионный анализ выявил, что у мужчин единственным предиктором ГЛЖ был возраст, а у женщин главными детерминантами были возраст и уровень систолического артериального давления.

Выводы: метаболический синдром, диагностируемый по ATP критериям, значимо ассоциирован с ремоделированием сердца у мужчин, но не у женщин, в то время как IDF критерии не позволяют выявить связь метаболического синдрома с ИММЛЖ.

ДИНАМИКА ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Семакина С.В.[1], Сайгитов Р.Т.[2], Глезер М.Г.[2,3]
[1] Городская клиническая больница №7, Москва
[2] Городская клиническая больница №59, Москва
[3] Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование является наиболее доступным и широко используемым методом диагностики инфаркта миокарда (ИМ). Обнаружение элевации сегмента ST на первой ЭКГ информативно как с точки зрения установления диагноза, так и для оценки прогноза заболевания. Более того, известно, что быстрое возвращение сегмента ST к изолинии свидетельствует о благоприятном госпитальном и постгоспитальном прогнозе ИМ.

Цель: изучение динамики элевации сегмента ST у женщин и мужчин с ИМ в течение всего периода нахождения в стационаре.

Материалы и методы: в сплошное годовое (июль 2006 г. – июнь 2007 г.) проспективное исследование включались больные ИМ, переведенные в кардиологическое отделение из блока кардиореанимации (ГКБ №7, Москва). Диагноз ИМ устанавливался на основании типичной клинической картины, ЭКГ признаков заболевания, повышения активности КФК > 2 верхних границ нормы. Статистический анализ проведен с помощью программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Количественные переменные представлены в виде медианы (25;75 процентили), их сравнение осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение дискретных признаков проведено с помощью критерия Пирсона χ^2.

Результаты: в исследование включено 248 пациентов, из них женщин было 115 (46%). Женщины были старше мужчин – медиана возраста составила 69 (61; 77) лет и 61 (52;69) год соответственно ($p < 0,001$), в анамнезе они чаще отмечали наличие артериальной гипертензии (у 94 и 58% больных; $p < 0,001$), стенокардии напряжения (58 и 45%; $p = 0,053$) и сахарного диабета (19 и 7%; $p = 0,006$). Вместе с тем, женщины реже госпитализировались в первые 2 ч с момента начала заболевания (в 11 и 24% случаев; $p = 0,013$). При поступлении элевация сегмента ST ($\geqslant$ 0,5 мм хотя бы в одном отведении) была обнаружена у 42% женщин и 47% мужчин ($p = 0,374$), на 6–8 сут – у 17 и 33% ($p = 0,003$), к концу госпитализации – на 22 (19;26) сут – у 7 и 17% больных соответственно ($p = 0,021$). Стойкая элевация ST (т.е. регистрируемая во всех трех точках контроля) у женщин с подъемом сегмента на первой ЭКГ регистрировалась вдвое реже (в 15% случаев по сравнению с 30% в группе мужчин; $p = 0,055$). Однако, это различие было подтверждено только на примере больных пожилого возраста (стойкая элевация у 5 и 32% больных $\geqslant$ 60 лет, соответственно $p = 0,006$). У относительно молодых женщин (< 60 лет) с элевацией ST на первой ЭКГ стойкое смещение сегмента регистрировалось с такой же частотой, как и в группе мужчин этого возраста (в 45 и 27% случаев; $p = 0,271$), но в 9 раз чаще, чем у женщин старшей возрастной группы ($p = 0,001$). У мужчин разного возраста статистически значимых различий в частоте случаев стойкой элевации ST обнаружено не было ($p = 0,639$).

Заключение: проведенное исследование показало, что женщины и мужчины с ИМ одинаково часто госпитализируются с элевацией сегмента ST на ЭКГ. Однако для женщин в целом была характерна более быстрая положительная динамика сегмента с его возвращением к изолинии более чем в половине случаев уже к концу первой недели наблюдения. Тем не менее почти у половины женщин в возрасте < 60 лет с элевацией ST на первой ЭКГ сформировалось стойкое повышение сегмента. Это, несомненно, указывает на высокий риск смерти и жизнеугрожающих осложнений в постгоспитальном периоде, сопоставимый или даже более высокий, чем у мужчин.

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У ЖЕНЩИН

Симаков А.А., Кириллов В.И.
Департамент здравоохранения администрации г.о. Самара;
Муниципальное медицинское учреждение МСЧ № 2, г.о. Самара

Известно, что основные эффекты табачного дыма связаны с никотином и монооксид углерода, которые оказывают Н-холинэргические эффекты: высвобождение многочисленных трансмиттеров, физическую зависимость, психотропный эффект и развитие толерантности. Курение приводит к продукции свободных радикалов, повышению концентрации супероксиданионов деградации нитрита азота NO и к развитию вазоконстрикции коронарных артерий.

Целью работы было изучение степени выраженности содержания уровней лейкоцитов, миелопероксидазы, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, молекул интрацеллюлярной адгезии у курящих и некурящих

женщин, обследованных по поводу предполагаемой ишемической болезни сердца с синдромом боли в грудной клетке, но без признаков поражения коронарных артерий при коронарографии.

Установлено, что у курящих женщин отмечалось достоверное увеличение содержания уровней лейкоцитов, миелопероксидазы, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и молекул интрацеллюлярной адгезии при одинаковых уровнях С-реактивного белка, фибриногена и молекул сосудистой адгезии.

Выводы: у курящих женщин отмечена нарушенная функция эндотелия, способствующая прогрессированию атеросклероза и развитию сердечно-сосудистых событий.

ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Смирнова В.А., Кусова А.Б., Мкртумян А.М., Стрюк Р.И.
ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Цель: Оценить влияние симпатико-адреналовой системы (САС) на течение беременности и перинатальные исходы у женщин с избыточной массой тела.

Материалы и методы: в исследование включены 120 беременных во II триместре гестации, средний возраст 29,4 ± 5,4 года. У всех обследованных состояние САС оценивали по величине β-адренорецепции мембран эритроцитов (β-АРМ) методом, основанным на изменении осморезистентности эритроцитов в присутствии адреноактивного вещества набором реагентов «АРМ-АГАТ» («Агат-Мед»,Москва). Основную группу составили 100 женщин с ИМТ ⩾ 27,0 кг/м^2, группу контроля – 20 практически здоровых беременных с ИМТ < 27,0 кг/м^2.

Результаты: у всех обследованных беременных величина β-АРМ превышал физиологическую норму (2–20 усл. ед.). Это не противоречит результатам других исследований, позволяя рассматривать беременность в качестве адаптационного стресса к новым условиям функционирования системы мать–плацента–плод. Обращает внимание, что показатель β-АРМ, превышая физиологический уровень, у части пациенток достигал крайне высоких цифр – 70 и более усл. ед. Учитывая этот факт, на основании экспериментальных и немногочисленных клинических исследованиях о неблагоприятной роли выраженной гиперсимпатикотонии в развитии осложнений гестации все беременные были разделены на 3 подгруппы: а) с β-АРМ 50,35 (37,91; 59,49) усл. ед. (n = 55), б) β-АРМ 82,88 (75,59; 87,02) усл. ед (n = 45) и в) подгруппа контроля β-АРМ 33,5 (29,0; 39,7) усл. ед. (n = 20). ИМТ во II триместре в подгруппе а) – 35,2 ± 0,8 кг/м^2, в б) – 36,8 ± 0,8кг/м^2, в в) подгруппе – 23,0 ± 0,3 кг/м^2 (p < 0,001). Средняя продолжительность беременности в подгруппе в) составила 39,6 ± 0,7 недели, у женщин с ожирением – 37,3 ± 5,2 недели, что было достоверно (p < 0,001) ниже. Анализ перинатальных исходов у беременных с различным уровнем β-АРМ показал, что чрезмерная гиперсимпатикотония способствует более частому развитию неблагоприятных перинатальных исходов, осложнениям гестационного периода. У 44% беременных с ожирением (29 чел.) отмечались нарушения плодово-маточно-плацентарного кровотока, при этом данные изменения встречались примерно с одинаковой частотой в обеих подгруппах (12,39 и 17,49%, соответственно). Синдром внутриутробной задержки развития плода в группе контроля не регистрирован, а в подгруппе а) в 2% (один случай СЗРП 1 стадии), в подгруппе б) в 9%, в том числе СЗРП 2 стадии, асимметричная форма с расщеплением половых органов, стигмами. Маловодие в группе женщин с ожирением встречалось у 10%: плацентация, в том числе предлежание плаценты, регистрировались в подгруппе а) в 20% случаев, в подгруппе б) в 2 раза чаще (44%). Тазовое предлежание плода в подгруппе б) в 2 раза чаще по сравнению с подгруппой а) (14,7 против 7,5%).

Выводы: у беременных с избыточной массой тела беременность характеризуется более частым развитием осложнений, меньшим гестационным сроком и выраженной гиперсимпатикотонией. Чрезмерную гиперсимпатикотонию (β-АРМ ⩾ 70 усл.ед.) можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического фактора осложненного течения беременности.

ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бухонкина Ю.М.
ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Целью исследования явилась оценка вегетативного статуса на основании исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) и адренореактивности организма по величине β-адренорецепции мембран эритроцитов (β-АРМ) у практически здоровых беременных.

Материалы и методы: обследованы 20 практически здоровых беременных во II триместре гестации (средний возраст 25,9 ± 4,6 г). Всем женщинам проводили рутинное клиническое обследование, 24-часовое суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением ВСР (SDNN (мс); SDANN (м); pNN50 (%); rMSSD (мс)) и исследование адренореактивности организма по величине β-АРМ методом, основанным на определении осморезистентности эритроцитов в присутствии адренореактивного вещества с помощью набора реагентов «АРМ-АГАТ» (ООО «АГАТ-МЕД», Москва). Статистическую обработку данных производили при помощи программы БИОСТАТИСТИКА®, использовали двусторонний *t*-критерий Стьюдента и корреляционный анализ.

Результаты: у обследуемых было выявлено достоверное снижение ($p < 0,05$) показателей SDNN – 89,5 ± 22,4 мс (норма – 155 ± 40 мс), SDANN – 72,0 ± 20,1 мс (норма – 140 ± 40 мс) по сравнению с рефрентными величинами, что отражает усиление симпатической регуляции при беременности. Показатель rMSSD – 35,6 ± 26,8 мс у беременных был недостоверно снижен ($p = 0,12$) по сравнению с нормой (45 ± 20 мс). Оценка адренореактивности организма по величине β-АРМ у этой группы обследованных составила 31,8 ± 4,3 усл. ед. при нормативных величинах β-АРМ – 2–20 усл. ед. При изучении корреляционных связей между величиной β-АРМ и показателями ВСР выявлена значимая корреляция с показателем SDNN (коэффициент корреляции $r = -0,86$).

Выводы: для практически здоровых беременных характерна гестационная гиперсимпатикотония, которая подтверждается повышением величины β-АРМ > 30 усл. ед., достоверным снижением показателей ВСР (SDNN, SDANN) и высокой обратной корреляцией между β-АРМ и SDNN.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БЕРЕМЕННЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Стюхляев В.П., Стюхляева И. А., Фалугина В. М., Ложкина Н.Г., Богорянова П.А., Мурзина Т.А., Куимов А.Д.,
Новосибирский государственный медицинский университет;
Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск

Нарушения ритма сердца у беременных, вопросы их диагностики и коррекции являются одной из самых сложных и важных задач для акушеров и кардиологов. Современной особенностью беременных и рожениц является увеличение их возраста. Так, в Москве матери 30–40 лет составляют 30–40% от общего количества рожениц, старше 40 лет – 2%. Учитывая этот фактор, следует ожидать рост экстрагенитальной патологии, в том числе нарушений ритма сердца. К сожалению, до настоящего момента не было проведено крупных клинических исследований по данному вопросу.

Цель: изучение распространенности нарушений ритма в поздние сроки беременности в разных возрастных группах.

Материалы и методы: нами были проанализированы серии ЭКГ у 100 беременных в возрасте 18–47 лет со сроками беременности 30–41 неделя, госпитализированных в роддом МБУЗ ГКБ №1 г. Новосибирска в январе-июне 2009 г.

Результаты: при сравнительном анализе ЭКГ обнаружено, что у беременных 18–35 лет (70 женщин) синусовая тахикардия встречалась в 30,5% случаев, старше 36 лет (30 женщин) – 64,3%, возможная гипертрофия левого желудочка – 28 и 14%, соответственно, синдром WPW – 3 и 6%, предсердная экстрасистолия –5 и 9%, желудочковая экстрасистолия – 2 и 4%, нагрузка на правый желудочек – 6 и 9%, НБПЖ – 9 и 12%, БПВГ – 5 и 7%, искусственный водитель ритма – 0 и 1%, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия – 0 и 1%. Гипотиреоз был выявлен у 2 женщин старше 36 лет (6,6%), АГ I степени – у женщин до 35 лет (10%), у 4 женщин старше 36 лет (12,3%), гестационный СД – у 1 женщины до 35 лет (2%).

Выводы: Таким образом, у беременных старше 36 лет чаще встречалась экстрагенитальная патология с вовлечением сердечно-сосудистой системы, а нарушения ритма реже, чем у беременных до 36 лет. Объяснением этих данных может служить тот факт, что женщины в возрасте 36–47 лет материально обеспечены, достигшие определенной карьерной планки, беременность для них желанная, и в роды они идут подготовленные. Молодые женщины 18–35 лет, у которых пубертатный период пришелся на годы перестройки и кризиса, возможно, имеют дисгормоноз вследствие функционального дисбаланса надпочечников, а также возможные вредные привычки на фоне хронического социального стресса. Эти факторы оказывают влияние на регуляцию деятельности миокарда и проявляются нарушениями ритма сердца. Полученные данные позволят повысить эффективность ранней диагностики, наблюдения и коррекции нарушения ритма у беременных и планирующих беременность женщин.

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Тавлуева Е.В.[1], Усольцева Е.Н.[1], Барбараш О.Л.[2]

[1]Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Кемерово;

[2] Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства здравоохранения и социального развития, г. Кемерово

Цель: сравнение степени выраженности медиаторов системного воспаления интерлейкинового ряда и С-реактивного белка у пациентов в подостром периоде инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в зависимости от гендерных различий.

Материалы и методы: в течение 2008 г. (с января по декабрь включительно) в Кемеровском кардиологическом диспансере функционировал электронный регистр острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Включено 529 больных. В рамках настоящего регистра проводилось исследование цитокинов (интерлейкины (ИЛ) 1α, 6, 8, 10, 12, фактор некроза опухоли α (TNFα) и С-реактивного белка (СРБ) твердофазным методом иммунно-ферментного анализа). Забор крови производили утром, натощак, в положении лежа, на 10–14 дни от момента развития ИМ. В подисследование было включено 177 пациентов; из них 136 (76,8%) мужчин и 41 (23,2%) женщина. Средний возраст женщин составил 61,3 ± 7,5 года; у мужчин – 57,3 ± 8,8 года ($p = 0,0013$).

Результаты: при анализе выраженности провоспалительных факторов в зависимости от гендерных и возрастных различий в настоящем исследовании был выявлен более высокий уровень провоспалительных ИЛ в группе женщин. Так, уровень ИЛ6 в возрастной группе 61–70 лет у женщин составил 4,28 pg/ml (St.d. 3,11), в то время как у мужчин в данной возрастной группе всего 3,89 pg/ml (St.d. 2,19) ($p = 0,0464$). Уровень ИЛ12 был в целом достоверно выше у женщин и составил 144,7 1 pg/ml (St.d. 65,56), у мужчин – 94,06 pg/ml (St.d. 47,40) ($p = 0,0007$). При анализе уровня ИЛ12 в зависимости от возраста выявлено, что в возрастной группе 61–70 лет показатель составил 137,28 pg/ml (St.d. 70,31) у женщин и 87,72 pg/ml (St.d. 25,60) у мужчин ($p = 0,0234$). Других различий провоспалительных факторов и СРБ выявлено не было. При анализе противовоспалительных факторов (ИЛ10) в зависимости от пола и возраста достоверных различий выявлено не было. Далее был проведен корреляционный анализ между степенью поражения коронарного русла, определенного при помощи шкалы Syntax, и провоспалительными факторами (ИЛ6, ИЛ12). Методом Спирмена выявлена сильная корреляционная связь степени поражения венечных артерий и ИЛ6 ($r = 0,875$, $p = 0,0319$).

Выводы: уровень медиаторов системного воспаления ИЛ6 и ИЛ12 у пациентов в подостром периоде ИМ с подъемом сегмента ST в ряде возрастных групп выше у женщин. Причины данного соотношения требуют дальнейшего изучения.

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Тростянецкая Н.А., Колесниченко М.Г., Феоктистова В.С., Леонова И.А., Болдуева С.А.

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

По данным эпидемиологических исследований, смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в России у женщин выше, чем у мужчин, а также после перенесенного инфаркта у женщин чаще развивается хроническая сердечная недостаточность. Многие исследователи объясняют это тем, что женщины переносят ОИМ в более старшем возрасте, и, соответственно, частота таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 210 женщин, госпитализированных в кардиологическое отделение с подтвержденным диагнозом острого инфаркта миокарда (ОИМ) с 2004 по 2008 г. Все пациентки были разделены на три возрастные группы: до 50 лет, 51–60 лет и старше 61 года.

Результаты: женщины в возрасте до 50 лет составили 12,9% (27 человек), в возрасте 51–60 лет – 27,1 (57 человек), в возрасте старше 61 – 60% (126 человек). Нами были проанализировано наличие таких состояний, как ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия (общий холестерин более 5,0 ммоль/л), а также таких факторов риска, как курение и отягощенная наследственность по ОИМ.

Курение встречалось у пациенток моложе 50 лет в 44,4% случаях, у пациенток от 50 до 60 лет – в 42,1% случаях, в группе старше 60 лет – в 11,1% случаев ($p < 0,0001$). Артериальная гипертензия имела место в анамнезе у

92,6% пациенток моложе 50 лет, у 96,5% пациенток от 50 до 60 лет и у всех пациенток старше 60 лет ($p = 0,2$). Ожирение было зарегистрировано у 55,6% пациенток моложе 50 лет, у 54,4% пациенток от 50 до 60 лет и у 51,6% пациенток старше 60 лет ($p = 0,9$). Сахарный диабет имелся ранее или был выявлен во время госпитализации у 18,5% женщин до 50 лет, у 31,6% женщин от 50 до 60 лет, и у 25,4% женщин старше 60 лет ($p = 0,4$). Гиперхолестеринемия была выявлена в 70,4% случаев в группе до 50 лет, в 87,7% случаев в группе от 50 до 60 лет, и в 81,7% в группе старше 60 лет ($p = 0,2$). Отягощенная наследственность отмечалась у 70,4% молодых женщин, у 57,9% женщин от 50 до 60 лет и у 53,2% женщин старше 60 лет ($p = 0,3$).

Заключение: такие факторы риска сердечно-сосудистых событий, как артериальная гипертензия, ожирение, гиперхолестеринемия, отягощенная наследственность, встречались более чем у 50% обследованных больных, причем наиболее распространенными факторами являлись артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Такой фактор риска, как курение, достоверно чаще ($p < 0,0001$) выявляется как в группе пациенток до 50 лет, так и в группе от 51 до 60 лет, по сравнению с группой старше 61 года. По таким состояниям, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, статистически достоверной разницы между группами выявлено не было.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Хаишева Л.А., Глова С.Е., Шлык С.В.
Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Цель: изучение влияния на сосудистую стенку функции эндотелия и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы: нами было обследовано 118 пациентов с ГБ (60 мужчин и 58 женщин), средний возраст 47,30 ± 0,32 лет. Длительность ГБ у пациентов в среднем 10,8 ± 0,57 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (15 мужчин и 15 женщин), средний возраст 46,79 ± 0,63 лет. Определение жесткости и эластичности сосудистой стенки проводили методом объемной сфигмографии с помощью компьютерного комплекса для исследования электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы «Поли – Спектр» ООО «Нейро – Софт» г. Иваново, оценивали СРПВ по артериям эластического и мышечного типа. Функцию эндотелия изучали с помощью определения производных оксида азота: пероксинитрита, нитрозоглутатиона и нитротирозина спектрофотометрическим методом. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2003.

Результаты: содержание пероксинитрита, нитротирозина и нитрозоглутатиона были достоверно выше у пациентов с ГБ по сравнению со здоровыми испытуемыми ($p < 0,05$). Также данные показатели были достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем пероксинитрита и величиной СРПВ в артериях эластического типа ($r = 0,44$; $p < 0,05$) у пациентов с ГБ, а также между уровнем нитротирозина и величиной СРПВ в артериях эластического типа у пациентов с ГБ ($r = 0,51$; $p < 0,05$). При этом в группе здоровых обследуемых данных взаимосвязей найдено не было.

Выводы: полученные нами результаты позволяют судить о единстве процессов дисфункции эндотелия и повышения жесткости сосудистой стенки пациентов с ГБ, а также о более тяжелом течении данных патологических процессов у мужчин данной возрастной группы.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В.
Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Цель: изучить гендерные особенности пуринового обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы: в исследование включен 91 пациент в возрасте старше 45 лет, с впервые установленным диагнозом ИМпST передней стенки левого желудочка при наличии АГ в анамнезе. Все больные были разделены на две группы: 49 (53,8%) мужчин и 42 (46,2%) женщины ($p > 0,05$). Средний возраст мужчин и женщин не отли-

чался и составил 59,15 ± 1,49 и 62,94 ± 1,91 лет ($p > 0,05$), соответственно. Определяли активность 5′-нуклеотидазы в сыворотке крови, ксантиноксидазы, содержание мочевой кислоты.

Результаты: установлено, что активность 5-нуклеотидазы достоверно ниже у мужчин (8,36 ± 1,13 нмоль/мин мг), чем у женщин (9,63 ± 2,16 нмоль/мин мг). Поскольку активность 5-нуклеотидазы коррелирует с активностью аденозиндезаминазы, в нашем исследовании динамика изменений аденозиндезаминазы имеет ту же тенденцию, что и 5-нуклеотидаза. Отмечено уменьшение аденозиндезаминазы у мужчин (5,74 ± 1,18 нмоль/мин мг) по сравнению с женщинами (6,98 ± 1,07 нмоль/мин. мг). Достоверных различий активности ксантиноксидазы у мужчин по сравнению с женщинами (43,98 ± 3,48 и 48,00 ± 2,86 нмоль /мин/л) и уровня мочевой кислоты (1,89 ± 0,06 и 2,03 ± 0,07ммоль/л) не установлено.

Выводы: в условиях энергетического дефицита при ИМпST формируется порочный круг увеличения активности ферментов пуринового обмена. Более высокая активность 5-нуклеотидазы у женщин опосредованно приводит к снижению энергии (АТФ), а следовательно, усугубляет тяжесть течения заболевания.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОКСОНИДИНА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Большакова О.О., Беркович О.А., Баранова Е.И.
ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

Цель: изучить влияние терапии моксонидином (МН) на уровень артериального давления (АД), антропометрические показатели, характеризующие абдоминальное ожирение (АО), уровень лептина сыворотки крови, показатели липидного и углеводного обмена.

Материал и методы: обследовано 26 пациенток с ГБ и метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе в средний возраст 52,5 ± 0,4 года. МС диагностировался по критериям ЕОК-ЕОАГ (2007). Терапия МН длилась 12 недель (200–600 мкг/сут). Измерялись окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, рост, масса тела (МТ), ИМТ. Уровень лептина (ЛН), инсулина, липидный спектр сыворотки определялись иммуноферментным методом. Вычислялись индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) и индекс функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-FB).

Результаты: на фоне терапии МН АД снизилось со 145,5 ± 1,2/88,3 ± 1,2 до 129,5 ± 0,9/79,9 ± 1,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Исходно МТ составляла 83,2 ± 2,6 кг, ИМТ – 31,9 ± 0,8 кг/м^2, ОТ – 97,0 ± 7,1 см и ОТ/ОБ – 0,9 ± 0,01. Избыточная масса тела (ИЗМТ) диагностирована у 8 человек (30,8%), ожирение 1 ст. – у 14 (53,8%) пациенток, а у 4 (15,4%) – ожирение 2 ст. Все пациентки имели АО (ОТ > 88 см). Исходно ОТ/ОБ > 0,8 имели 23 (88,5%) женщины, у 3 (11,5%) человек этот показатель был в пределах нормы. Через 12 недель терапии МТ снизилась до 81,7 ± 2,6 кг ($p < 0,01$), ИМТ – до 31,2 ± 0,2 кг/м^2 ($p < 0,05$), ИЗМТ отмечалась у 11 больных (42,3%), ожирение 1 ст. – у 12 (33,3%) и у 3 (11,5%) – ожирение 2 ст. ОТ и ОТ/ОБ не изменились. У всех обследованных уровень ЛН сыворотки крови был выше нормы – 107,2 ± 12,0 нг/мл, на фоне МН его уровень не изменился – 101,4 ± 11,7 нг/мл ($p > 0,05$). Корреляционный анализ связи между ЛН и ИМТ ($r = 0,52$; $p = 0,007$), ЛН и ОТ ($r = 0,51$; $p = 0,01$), ЛН и массой тела ($r = 0,62$; $p = 0,0001$). Нарушения липидного профиля выявлены у 22 (84,6%) пациенток. На фоне терапии повысился уровень холестерина ЛПВП с 1,3 ± 0,09 до 1,5 ± 0,09 ммоль/л ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил связь между ОТ/ОБ и ЛПВП ($r = –0,43$; $p < 0,04$), между уровнем глюкозы и ЛПВП ($r = –0,51$; $p < 0,01$). Уровень глюкозы и инсулина у больных ГБ и МС были выше, чем у здоровых женщин. У восьми больных глюкоза плазмы была ⩾ 5,6 ммоль/л. Повышение индекса HOMA-IR было выявлено у 19 (73%) больных ГБ и МС в постменопаузе. На фоне терапии МН отмечено повышение индекса HOMA-FB с 204,7 ± 30,1 до 222,3 ± 27,8 ($p < 0,05$), также выявлена тенденция к снижению уровня глюкозы плазмы крови с 5,33 ± 0,10 до 5,15 ± 0,13 ммоль/л ($p = 0,07$), другие показатели углеводного обмена существенно не изменились.

Выводы: На фоне терапии моксонидином у женщин с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом в постменопаузе наряду с отчетливым антигипертензивным действием наблюдалось уменьшение массы тела и индекса массы тела, повышение холестерина липопротеинов высокой плотности и индекса функциональной активности β-клеток поджелудочной железы при отсутствии изменений уровня лептина сыворотки крови.