ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научное общество по проблемам женского здоровья

Российское кардиологическое общество

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

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

Журнал является рецензируемым изданием

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Периодичность издания 4 раза в год

Установочный тираж 10 000 экз.

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

Учредитель и издатель
ООО «Медиком»

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Е.И. Асташкин, д.м.н., проф.
Ю.Б. Белоусов, член-корреспондент РАМН, проф.
В.Ю. Богачев, д.м.н., проф.
И.И. Дедов, академик РАМН, проф.
Т.Ю. Демидова, д.м.н., проф.
О.А. Кисляк, д.м.н., проф.
С.С. Родионова, д.м.н., проф.
Р.И. Стрюк, д.м.н., проф.
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.
Ийеш Миклош (Венгрия)
Yves Cottin, проф. (Франция)

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

Выпускающий редактор
Т.В. Соловьева

PROBLEMS OF WOMEN HEALTH

Society of women's health problems

Russian Society of Cardiology

Founder
and Publisher

«Medicom»

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

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

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

E-mail: redaktorpjz@
yandex.ru

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

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

EDITORIAL BOARD
E.I. Astashkin, PhD, prof
Yu.B. Belousov, RAMS corresponding member, prof.
V.Yu. Bogachev, PhD, prof.
I.I. Dedov, RAMS academicion, prof.
T.Yu. Demidova, PhD, prof.
O.A. Kislyak, PhD, prof.
S.S. Rodionova, PhD, prof.
R.I. Stryuk, PhD, prof.
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.
llyés Miklós (Hungary)
Yves Cottin, prof. (France)

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

Managing Editor
T.V. Solov'eva

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

П.В.Попова, А.С.Герасимов, Е.Н.Кравчук, Е.М.Рязанцева, У.А.Цой, А.В.Дронова, П.А.Николаева, Е.Н.Гринева
Факторы риска гестационного диабета и их использование с целью раннего его выявления 5

А.А.Попушой, М.Ю.Налимов, В.А.Четвертков, В.А.Платицын, О.С.Велижанина, К.В.Уткин, М.В.Малишевский, И.А.Бухарова, Т.В.Ищенко, Ю.А.Рогожкина, А.А.Васина
Генетическая предрасположенность женской части коренного населения Крайнего Севера к сердечно-сосудистой патологии 12

Н.Ю.Шимохина, А.А.Савченко, М.М.Петрова, Н.П.Еремина
Оценка системы гемостаза и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин в динамике острого коронарного синдрома 18

Е.В.Тавлуева, Н.Б.Лебедева, О.Л.Барбараш
Частота выявления и выраженность мультифокального атеросклероза у женщин и мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 23

В.В.Скибицкий, С.В.Скибицкая, А.В.Фендрикова
Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при различных типах ожирения у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе 30

М.Е.Евсевьева, В.А.Ерёмин, Т.В.Ященко, К.В.Хурцев, А.Б.Минаев
Соединительнотканный статус и рак молочной железы: морфологические и иммуногистохимические аспекты 39

Г.Е.Труфанов, Д.О.Иванов, В.В.Рязанов, И.А.Вихтинская, Е.С.Семенова, М.Ю.Скворцова, В.В.Ипатов
Клинический опыт использования магнитно-резонансной томографии у беременных женщин с патологической плацентацией для планирования тактики родоразрешения 44

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Е.С.Атрощенко, И.Е.Атрощенко
Коронарная болезнь сердца у женщин: специфические аспекты фармакотерапии 51

Х.М.Даниялова, М.М.Умаханова, Г.Л.Доронин, М.В.Мазуркевич, З.В.Хасикова
Железодефицитная анемия у беременных. Клиника, диагностика, профилактика и лечение 58

ЛЕКЦИЯ

Д.В.Дмитренко, Н.А.Шнайдер, А.Т.Егорова, Н.В.Жирова, Т.Ю.Елизарьева
Алгоритм ведения послеродового периода у женщин, страдающих эпилепсией 63

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ю.А.Шепелева, Э.Н.Лаврова, Л.Б.Тарасова, Е.Е.Хохлова
Морфологические изменения мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений головного мозга у женщин, страдавших хронической алкогольной интоксикацией и артериальной гипертензией 72

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

И.И.Кательницкий
Морфологические изменения клеток крови у женщин с критической ишемией нижних конечностей 75

ИНФОРМАЦИЯ

Список статей, размещенных в журнале «Проблемы женского здоровья» в 2012 г. 78

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

P.V.Popova, A.S.Gerasimov, E.N.Kravchuk, E.M.Ryazantseva, U.A.Tsoy, A.V.Dronova, P.A.Nikolaeva, E.N.Grineva
Risk factors for gestational diabetes and use it for early detection 5

A.A.Popushoy, M.Yu.Nalimov, V.A.Chetvertkov, V.A.Platitsyn, O.S.Velizhanina, K.V.Utkin, M.V.Malishevsky, I.A.Buharova, T.V.Ischenko, Yu.A.Rogozhkina, A.A.Vasina
Genetic predisposition of women of the natives of the Far North to cardiovascular disease 12

N.Yu.Shimohina, A.A.Savchenko, M.M.Petrova, N.P.Eremina
Evaluation hemostasis and chemiluminescent activity neutrophilic granulocytes in women in dynamics of acute coronary syndrome 18

E.V.Tavlueva, N.B.Lebedev, O.L.Barbarash
Prevalence and expressions multifocal atherosclerosis in women and man with Myocardial Infarction with ST-segment elevation 23

V.V.Skibitsky, S.V.Skibitskaya, A.V.Fendrikova
Effective use of combination antihypertensive therapy with different types of obesity in women with hypertension in postmenopause 30

M.E.Evseveva, V.A.Eremin, T.V.Yaschenko, K.V.Hurtsev, A.B.Minaev
Status of connective tissue and cancer of mammaria gland: morphological and immunohistochemical aspects 39

G.E.Truphanov, D.O.Ivanov, V.V.Ryazanov, I.A.Vichtinskaya, E.S.Semenova, M.Yu.Skvortsova, V.V.Ipatov
Clinical method of using magnetic resonance tomography in pregnant with abnormal placentation for planning delivery tactic 44

REVIEWS

E.S.Atroshenko, I.E.Atroshenko
Coronary artery Disease in women: specific aspects of pharmacotherapy 51

H.M.Daniyalova, M.M.Umahanova, G.L.Doronin, M.V.Mazurkevich, Z.V.Hasikova
Iron-deficiency anemia in pregnancy clinic, diagnostics, prevetion and treatment 58

LECTURE

D.V.Dmitrenko, N.A.Shnayder, A.T.Egorova, N.V.Zhirova, T.Yu.Elizareva
Algorithm of postpartum period in women with epilepsy 63

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Yu.A.Shepeleva, E.N.Lavrova, L.B.Tarasova, E.E.Hohlova
Morphological changes in meninges and in cerebral vascular plexus in women suffering from chronic alcohol intoxication and arterial hypertension 72

OPINION FOR THEME

I.I.Katelnitsky
Morphological changes of blood cells in women with lower limbs ischemia 75

INFORMATION

Articles published in 2012 78

ФАКТОРЫ РИСКА ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ РАННЕГО ЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ

Цель: *выявление ранних маркеров риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД).* ***Материалы и методы:*** *обследованы 209 беременных женщин. Проведено сопоставление уровня гликемии натощак, артериального давления, индекса массы тела, окружности талии, наличия артериальной гипертензии в I триместре беременности и параметров акушерского анамнеза с результатами глюкозотолерантного теста, который был проведен на 24–28-й неделе беременности. Для выбора предикторов развития ГСД использовали построение дерева решений.* ***Результаты:*** *установлено, что при наличии у женщины 35 лет и старше на сроке беременности до 14 недель индекса массы тела ⩾ 28,5 кг/м² и глюкозы крови натощак ⩾ 4,8 ммоль/л риск развития ГСД составил 89%. Отношение шансов развития ГСД по сравнению с женщинами, не имеющими сочетания таких признаков, составляло 15,7; 95% ДИ 1,8–130,6; p = 0,002. У женщин моложе 35 лет при сочетании индекса массы тела на сроке беременности до 14 недель более 28,4 кг/м², гликемии натощак 4,8 ммоль/л и более и артериальной гипертензии риск развития ГСД составлял 75%. Отношение шансов развития ГСД при таком сочетании факторов риска составило 6,3; 95% ДИ 1,9–20,6; p = 0,001.* ***Заключение:*** *анализ уровня глюкозы крови натощак, индекса массы тела и наличия артериальной гипертензии с учетом возраста беременной женщины в сроки до 14-й недели гестации позволяет выделить группу пациенток с высоким риском развития ГСД.*

Ключевые слова: беременные, гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, гликемия натощак, расчет риска.

The objective: *detection of early markers of a risk for developing gestational diabetes mellitus (GDM).* ***Materials and methods:*** *the examination included 209 pregnant women. The levels of fasting glycemia, arterial blood pressure, body mass index, waist circumference, presence of arterial hypertension in the 1st trimester of gestation and parameters of obstetric anamnesis with the results of glucose tolerance test performed on the 24–28th week of pregnancy were compared. For choosing predictors of development of GDM the decision tree was built.* ***Results:*** *as was found, in women aged 35 years and older who at the term of gestation up to 14 weeks had the body mass index 28.5 kg/m² and fasting blood glucose 4.8 mmol/l the risk for development of GDM amounted to 89%. The odds ratio for developing GDM as compared to women who did not have a combination of such parameters was 15.7; 95% CI 1.8–130.6; p = 0.002. In women younger than 35 years at the term of gestation up to 14 weeks, in combination of the body mass index above 28.4 kg/m², fasting glycemia 4.8 mmol/l and more and arterial hypertension the risk for development of GDM was 75%. The odds ratio for developing GDM in such combination of risk factors was 6.3; 95% CI 1.9–20.6; p = 0.001.* ***Conclusion:*** *analysis of the level of fasting blood glucose, body mass index and the presence of arterial hypertension taking into consideration the age of a pregnant woman at the terms up to 14 weeks of gestation make it possible to single out a group of patients with a high risk for development of GDM.*

Key words: pregnant, gestational diabetes mellitus, arterial hypertension, fasting glycemia, calculation of risk.

П.В.Попова[1, 2], А.С.Герасимов[1], Е.Н.Кравчук[1], Е.М.Рязанцева[3], У.А.Цой[1], А.В.Дронова[1], П.А.Николаева[1], Е.Н.Гринева[1, 2]

[1]Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова;
[2]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова;
[3]ФГУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой УДП РФ»

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Попова Полина Викторовна, *к.м.н., заведующая НИЛ эндокринных заболеваний у беременных Института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова*
Адрес: *197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2*
Тел.: *(921) 742-44-04*
E-mail: *pvpopova@yandex.ru*

Гестационный сахарный диабет (ГСД) определяют как гипергликемию, впервые обнаруженную при беременности. Женщины с ГСД имеют повышенный риск неблагоприятных исходов беременности со стороны плода и матери, таких как макросомия, кесарево сечение, родовая травма [1–3] и развитие сахарного диабета (СД) 2 типа в дальнейшем [4]. Ранняя диагностика и правильное лечение ГСД позволяют значительно уменьшить частоту осложнений [5].

Несмотря на проведение нескольких международных конференций и более 40 лет исследований, посвященных ГСД, до сих пор отсутствует единый подход к диагностике этого заболевания. Наиболее известные организации, такие как ВОЗ, Американская диабетическая ассоциация (ADA), Канадская диабетическая ассоциация, Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) подтверждают целесообразность скрининга на ГСД [6–9]. Однако каждая организация предлагает свои рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания.

В настоящее время основным методом диагностики ГСД является выполнение глюкозотолерантного теста (ГТТ) на 24–28-й неделе беременности. Тест обладает высокой диагностической точностью, тем не менее считается не очень удобным методом для беременных и позволяет выявить нарушения углеводного обмена лишь в конце II триместра беременности. В этой связи поиск более простых и ранних тестов для выявления категории беременных, имеющих высокий риск нарушений углеводного обмена, является, безусловно, актуальным.

Использование гликемии натощак как скринингового теста на ГСД в начале беременности может иметь преимущества перед проведением ГТТ. Проведение ГТТ является неудобным для пациентов (учитывая, что тошнота и рвота – частые симптомы у беременных), плохо воспроизводимым и затратным по времени. Определение глюкозы натощак – простой, дешевый, надежный, воспроизводимый и достаточно стабильный на протяжении беременности показатель [10].

Вместе с тем в настоящее время отсутствует единое общепринятое определение нормального уровня гликемии натощак при беременности. Согласно Национальным клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [11], в России используются критерии ГСД, предложенные ВОЗ (1999) [6], то есть уровень глюкозы в плазме крови натощак ⩾ 7 ммоль/л свидетельствует о наличии ГСД. Однако, основываясь на результатах крупного рандомизированного многоцентрового исследования HAPO, Американская диабетическая ассоциация в 2011 г. приняла новые критерии ГСД, согласно которым диагноз устанавливается уже при гликемии натощак ⩾ 5,1 ммоль/л [7].

Выявление женщин с повышенным риском развития ГСД уже в начале беременности является важной задачей, так как это позволит провести более ранние профилактические мероприятия, такие как коррекция диеты и физической активности, и предотвратить неблагоприятные исходы беременности.

Целью исследования явилось выявление ранних маркеров ГСД, в том числе уровня гликемии натощак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ и в женских консультациях Санкт-Петербурга в период с сентября 2011 г. по сентябрь 2012 г.

В исследование были включены 209 женщин на сроке беременности 24–28 недель, имеющие обменную карту, свидетельствующую о постановке беременной на учет до 13-й недели беременности, и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование являлись наличие СД типа 1 или типа 2, других заболеваний, влияющих на метаболизм углеводов, выявленных до беременности или во время беременности, использование в течение шести месяцев до включения в исследование препаратов, влияющих на метаболизм углеводов, употребление алкоголя или наркотических препаратов во время беременности, отказ пациентки от участия в исследовании.

У включенных в исследование беременных были изучены обменные карты и уточнены следующие показатели, определенные при постановке на учет по беременности: возраст, вес, рост, окружность живота, глюкоза сыворотки крови натощак. Учитывались анамнестические данные: число беременностей и родов, наличие спонтанного прерывания беременности, тяжелого гестоза, вес детей при рождении и наличие ГСД (при предыдущих беременностях), регулярность менструального цикла (до беременности), наличие синдрома поликистозных яичников, артериальной гипертензии (АГ), нарушения толерантности к глюкозе до беременности и отягощенной наследственности по сахарному диабету.

С учетом массы тела (при постановке на учет по беременности) и роста вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле [12].

Признаком наличия АГ считали выявление артериального давления (АД) ⩾ 140/90 мм рт. ст. в I триместре беременности и/или назначение антигипертензивных препаратов по данным медицинской документации до беременности.

По результатам ГТТ с 75 г глюкозы, выполненного на 24–28-й неделе гестации, были выделены беременные с ГСД. Беременные с нормальными показателями гликемии по результатам ГТТ составили группу контроля. Лабораторное определение уровня глюкозы в сыворотке крови было выполнено в клинической лаборатории Центра на аппарате Хитачи-902 (реактивы фирмы «Рош Диагностика», Швейцария).

Критериями выявления ГСД на основании ГТТ, согласно клиническим рекомендациям ВОЗ [6], считали уровень глюкозы в плазме крови натощак не менее 7 ммоль/л и через 2 ч – не менее 7,8 ммоль/л.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием статистической программы SPSS 18.0 (SPSS Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для сравнения распределения качественных признаков использовали критерий χ^2. Для определения отношения шансов применяли метод логистической регрессии, для оценки отличий количественных признаков между группами – критерий Стьюдента

для больших выборок с распределением, приближенным к нормальному. Анализ зависимостей проводили методами корреляционного анализа. Для выбора предикторов развития ГСД использовали метод ROC-анализа и построение дерева решений (классификаций). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Из 209 беременных женщин, включенных в исследование, диагноз ГСД по результатам ГТТ был установлен у 70 человек. Остальные 139 женщин без ГСД составили группу контроля. Среди включенных в исследование беременных женщин при постановке на учет по беременности, по данным обменных карт, окружность живота была определена у 49 (70%) из 70 женщин с ГСД и у 104 (75%) из 139 женщин без ГСД, уровень АД был фиксирован у 60 (86%) женщин с ГСД и у 134 (96%) женщин без ГСД, а уровень гликемии натощак – у 61 (87%) женщины с ГСД и 122 (88%) женщин без ГСД. У одной пациентки с ГСД и одной без ГСД отсутствовали данные о массе тела при постановке на учет. При проведении статистической обработки полученных данных исключение пропущенных значений проводилось попарно.

Прегестационные факторы риска гестационного диабета

Характеристики женщин с ГСД и контрольной группы представлены в *таблице 1*. Женщины с ГСД и без ГСД значимо не отличались по возрасту.

При анализе семейного анамнеза выявлено, что в группе женщин с ГСД достоверно чаще встречалась отягощенная наследственность по сахарному диабету.

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза достоверных различий по наличию таких известных факторов риска ГСД, как повторные беременности, невынашивание беременности, макросомия (рождение ребенка весом более 4 кг), синдром поликистозных яичников, нарушение менструального цикла не выявлено, возможно, в связи с небольшим количеством повторнобеременных женщин (42 – в группе с ГСД и 82 – в группе без ГСД).

Различий во встречаемости нарушения толерантности к глюкозе до беременности в исследуемых группах также не выявлено.

АГ в анамнезе встречалась почти в два раза чаще у женщин с ГСД, чем в группе без ГСД, однако различие не достигло статистической значимости ($p = 0,065$). Следует отметить, что часть женщин (пять женщин с ГСД и девять женщин без ГСД) не смогли назвать свои привычные цифры АД до беременности, так как длительно не контролировали АД. Они анализировались как женщины, не имеющие указаний на наличие АГ в анамнезе.

Антропометрические данные

При анализе антропометрических данных установлено, что пациентки с ГСД по сравнению с женщинами без ГСД при постановке на учет по беременности имели большую окружность живота (92,3 ± 15,8 см против 83,3 ± 11,4 см, $p = 0,001$), больший вес (77,7 ± 18,6 кг против 67,7 ± 15,2 кг, $p < 0,001$) и индекс массы тела (ИМТ) (28,3 ± 6,9 кг/м^2 против 24,5 ± 5,1 кг/м^2, $p < 0,001$). Избыточную массу тела или ожирение (ИМТ более 25 кг/м^2)

Таблица 1

Предгестационные факторы риска гестационного сахарного диабета

Показатели	Группа с ГСД	Группа контроля	*p*
Возраст, годы (*M* ± *SD*)	30,8 ± 4,9	30,2 ± 4,8	0,39
Количество женщин с высшим образованием, абс. (%)	53 (76)	117 (85)	0,13
Наследственный анамнез сахарного диабета, абс. (%)	33 (48)	44 (33)	0,047
Артериальная гипертензия до беременности, абс. (%)	15 (21,4)	16 (11,5)	0,065
Нарушение толерантности к глюкозе до беременности, абс. (%)	3 (4,3)	5 (3,6)	1,0
Олигоменорея до беременности, абс. (%)	22 (16)	16 (23)	0,25
Количество повторнобеременных, абс. (%)	42 (60)	82 (59)	1,0
Количество ранее рожавших женщин, абс. (%)	30 (43,5)	59 (42,4)	1,0
Невынашивание беременности, абс. (%)	17 (42)	26 (32)	0,319
Преэклампсия в анамнезе, абс. (%)	4 (9,5)	6 (7)	0,733
Гестационный диабет в анамнезе, абс. (%)	2 (6,7)	5 (8,5)	1,0
Макросомия плода в анамнезе, абс. (%)	11 (19)	4 (15)	0,767

имели 62% женщин с ГСД и лишь 36% женщин без ГСД (p = 0,001). Установлено, что у женщин с избыточной массой тела (ИМТ более 25 кг/м^2) тела в I – начале II триместра беременности риск развития ГСД был повышен почти в 3 раза (ОШ = 2,9; 95% ДИ 1,6–5,3; p = 0,001).

На момент постановки на учет по беременности аналогичное повышение риска развития ГСД наблюдалось у беременных женщин с окружностью живота более 80 см по сравнению с женщинами, имевшими меньшую окружность живота (ОШ = 3,2; 95% ДИ 1,5–6,8).

Артериальное давление

При изучении данных об уровне АД, зафиксированного у беременных женщин при постановке на учет по беременности, выявлено, что пациентки с возникшим впоследствии ГСД имели в среднем более высокий уровень систолического и диастолического АД. Средний уровень систолического АД составил у женщин с ГСД и без ГСД 117,4 ± 13,2 мм рт. ст. и 111,8 ± 10,3 мм рт. ст. соответственно, p = 0,005. Средний уровень диастолического АД составил в исследуемых группах 75,1 ± 10,5 мм рт. ст. и 70,5 ± 7,9 мм рт. ст. соответственно, p = 0,003.

Наличие любой АГ (систолического АД ⩾ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ⩾ 90 мм рт. ст., выявленного до или во время беременности) при постановке на учет по беременности имело место у 19 (30%) женщин с ГСД и 17 (12,7%) женщин без ГСД и увеличивало риск развития ГСД в 3 раза (ОШ = 3,04, 95% ДИ 1,5–6,3) по сравнению с женщинами без АГ (p = 0,005).

При учете только женщин с АГ оказалось, что таких было 11 (18,3%) среди женщин с ГСД и лишь 5 (3,7%) женщин без ГСД, p = 0,001. Повышенное АД при постановке на учет по беременности сопровождалось большим повышением риска развития ГСД (ОШ = 5,8; 95% ДИ 1,9–17,5; p = 0,001), чем наличие любой АГ, в том числе компенсированной на медикаментозной терапии (ОШ = 3,04; 95% ДИ 1,5–6,3).

Уровень гликемии натощак

При проведении анализа уровня гликемии натощак на момент постановки на учет по беременности установлено, что средний уровень гликемии был значимо выше у женщин с диагностированным впоследствии ГСД (4,9 ± 0,72 ммоль/л), чем в группе без ГСД (4,6 ± 0,64 ммоль/л), p = 0,004.

При этом уровень гликемии натощак в I – начале II триместра беременности, превышающий даже 4,5 ммоль/л, сопровождался повышением риска развития ГСД в 2 раза (ОШ = 2,07; 95% ДИ 1,08–3,96, p = 0,028), а уровень более 5,1 ммоль/л был ассоциирован с повышением риска ГСД в 3 раза (ОШ = 3,08; 95% ДИ 1,58–6,02).

Однако при проведении ROC-анализа выявить определенный уровень гликемии для прогнозирования ГСД не удалось. При чувствительности более 75% специфичность составляла 42% и менее, а при высокой специфичности чувствительность была менее 50%. В связи с этим предпринималась попытка выявить комбинацию ранних маркеров, свидетельствующих о высоком риске развития ГСД.

Выбор предикторов развития гестационного диабета

При построении дерева решений (классификации) выявлено, что наиболее значимыми факторами для прогнозирования ГСД из определяемых в I – начале II триместра беременности являлись ИМТ, уровень гликемии натощак, возраст женщины и наличие АГ (*рис. 1*).

Установлено, что риск развития ГСД составил 89% при сочетании следующих симптомов у беременной женщины на сроке беременности до 14 недель: индекс массы тела 28,5 кг/м^2 и более, глюкоза натощак 4,8 ммоль/л и более и возраст 35 лет и старше. Отношение шансов развития ГСД для женщин с вышеуказанным сочетанием факторов риска по сравнению с женщинами, не имеющими такого сочетания, составляло 15,7; 95% ДИ 1,8–130,6; p = 0,002.

У женщин в возрасте менее 35 лет при сочетании индекса массы тела на сроке беременности до 14 недель более 28,4 кг/м^2, гликемии натощак 4,8 ммоль/л и более и АГ риск развития ГСД составлял 75%. Отношение шансов развития ГСД при таком сочетании факторов риска составило 6,3; 95% ДИ 1,9–20,6; p = 0,001.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе была установлена значимость таких факторов риска ГСД, как избыточная масса тела, более высокий уровень гликемии натощак в I триместре беременности, отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету и диастолическая АГ.

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза факторами риска ГСД являются наличие повторных беременностей, невынашивание беременности и макросомия (рождение ребенка весом более 4 кг) [4], а также наличие синдрома поликистозных яичников и нарушение менструального цикла в виде олигоменореи в анамнезе [13]. В данном исследовании невынашивание беременности (прерывание ее от момента зачатия до 37 недель) в анамнезе встречалось чаще у женщин с ГСД (42%), чем в группе контроля (32%), но различие не было

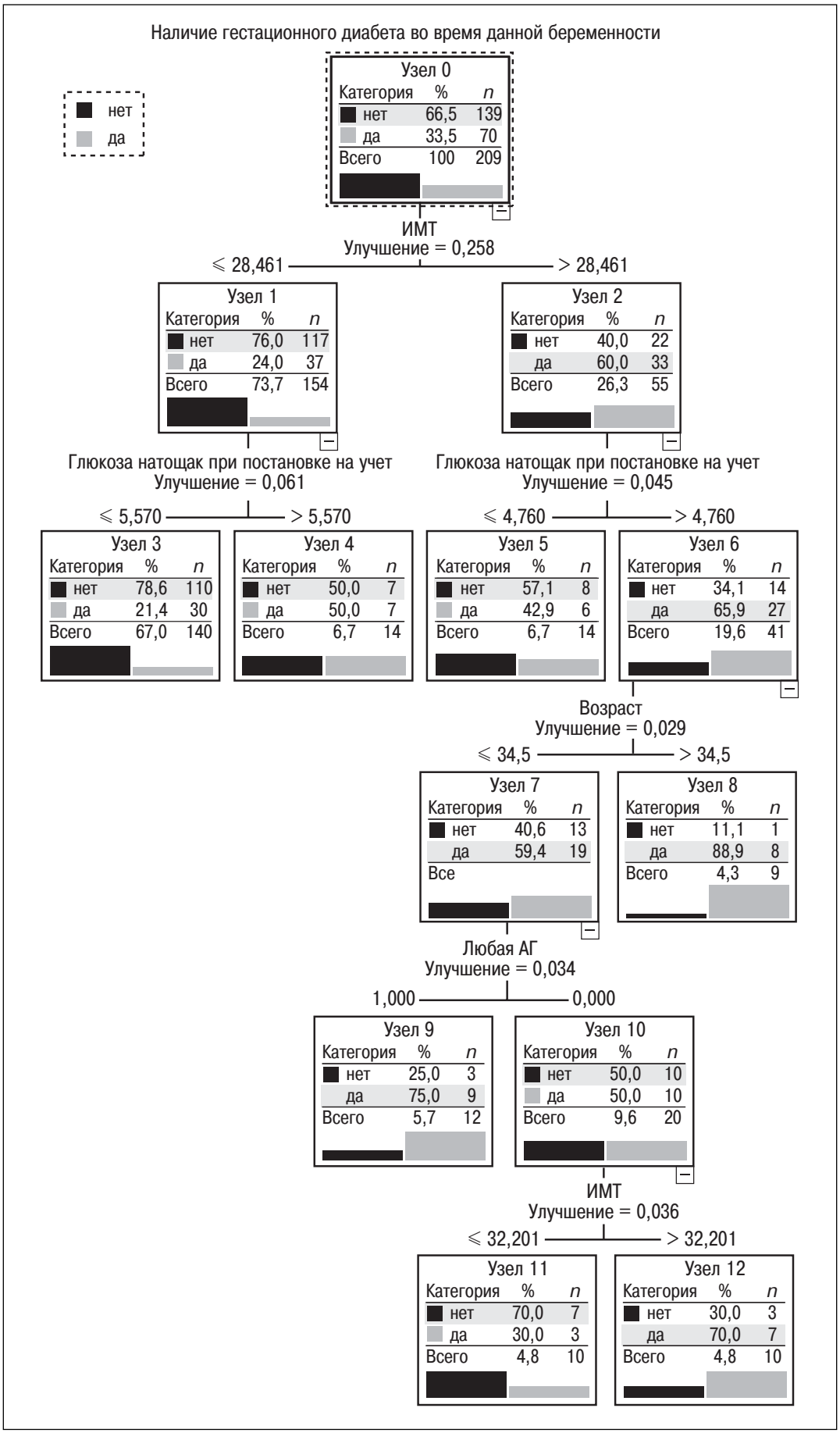


Рисунок 1. Дерево решений для определения предикторов развития гестационного сахарного диабета

статистически значимым. Достоверных различий по остальным вышеуказанным акушерским параметрам также не выявлено, возможно, в связи с небольшим количеством повторнобеременных женщин (42 в группе с ГСД и 82 в группе контроля).

О наличии такого известного фактора риска ГСД, как ГСД в предыдущие беременности, было известно лишь у двух (6,7% из числа рожавших) женщин с ГСД и пяти (8,5%) женщин группа контроля. Столь низкая распространенность ГСД в анамнезе у женщин с ГСД в нашем исследовании, вероятно, обусловлена отсутствием скрининга на ГСД в женских консультациях Санкт-Петербурга. Обращает также внимание отсутствие различий во встречаемости нарушения толерантности к глюкозе до беременности (4,3% против 3,6%, $p = 1$) в исследуемых группах. Может быть, это обусловлено небольшим количеством наблюдений.

Наиболее привлекательным и обсуждаемым в литературе потенциальным предиктором ГСД является уровень гликемии натощак в I триместре беременности. В крупном исследовании, включавшем 6117 беременных женщин, выявлена четкая связь между увеличением гликемии натощак в I триместре беременности (в пределах недиабетического уровня) и частотой выявления ГСД, а также частотой неблагоприятных исходов беременности (макросомии плода и кесарева сечения) [14]. В нашей работе также выявлена взаимосвязь между уровнем гликемии натощак в начале беременности и частотой развития ГСД, риск которого был повышен в 3 раза при гликемии натощак более 5,1 ммоль/л. Однако не выявлено определенного значения гликемии натощак в начале беременности, превышение которого позволяло бы прогнозировать развитие у женщины ГСД с приемлемой чувствительностью и специфичностью, что согласуется с результатами других авторов, обращавшихся к этой проблеме [15, 16]. Согласно данным D.A.Sacks и соавт., обследовавших 4507 беременных женщин, определение гликемии натощак в начале беременности имеет низкую специфичность (57%) для прогнозирования развития ГСД, что делает его непригодным для скрининга на ГСД [15]. К аналогичным выводам пришли M.M.Agarwal и соавт., которые также выявили низкую специфичность уровня гликемии при первом перинатальном визите в качестве предиктора ГСД (определяемого по критериям ВОЗ) в группе из 708 женщин с факторами риска ГСД [16].

В нашей работе наличие повышенного АД при постановке на учет по беременности сопровождалось увеличением риска развития ГСД почти в шесть раз по сравнению с женщинами без АГ, а наличие любой АГ (в том числе компенсированной на медикаментозной терапии) в I триместре беременности было ассоциировано с увеличением риска развития ГСД в три раза по сравнению с женщинами без АГ. Данные литературы о наличии связи имеющейся АГ до и во время беременности с риском развития ГСД довольно немногочисленны. Наши результаты согласуются с данными M.Hedderson и соавт. [17], которые выявили двукратное повышение риска ГСД у женщин с АГ (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,14–3,65).

Известно несколько общих патологических путей, которые могут лежать в основе развития как АГ, так и ГСД. Так, инсулинорезистентность может вносить вклад в развитие гипертонической болезни [18] и гестационной АГ [19]. Эндотелиальная дисфункция описана у женщин с ГСД [20] и тесно связана с АГ [21]. Также определена связь маркеров воспаления (С-реактивный белок) с АГ [22] и повышенным риском ГСД [23].

Учитывая, что АГ, выявленная до II триместра, считается не связанной с беременностью, вероятно, что АГ, выявленная впервые у части женщин при постановке на учет по беременности, просто не была диагностирована ранее. Этим обусловлено различие в количестве женщин с АГ в анамнезе и с АГ на сроке беременности до 14 недель.

Наличие избыточной массы тела (ИМТ I 25 кг/м^2) и/или окружности живота (> 80 см) в I – начале II триместра беременности в данной работе было ассоциировано с риском развития ГСД почти в три раза по сравнению с женщинами, имеющими индекс массы тела менее 25 кг/м^2.

При помощи построения дерева решений были выявлены симптомокомплексы, свидетельствующие о более значительном повышении риска ГСД. Сочетание ИМТ ⩾ 28,5 кг/м^2, глюкозы венозной плазмы натощак ⩾ 4,8 ммоль/л и возраста ⩾ 35 лет было ассоциировано с повышением риска развития ГСД почти в 16 раз по сравнению с женщинами, не имеющими такого сочетания симптомов (ОШ 15,7; 95% ДИ 1,8–130,6; $p = 0,002$).

Сочетание ИМТ ⩾ 28,5 кг/м^2, глюкозы венозной плазмы натощак ⩾ 4,8 ммоль/л и наличия АГ было ассоциировано с повышением риска развития ГСД в шесть раз по сравнению с женщинами, не имеющими такого сочетания симптомов (ОШ = 6,3; 95% ДИ 1,9–20,6; $p = 0,001$).

Определение указанных симптомокомплексов может быть простым, доступным и легко воспроизводимым методом скрининга на наличие ГСД. Од-

нако недостатком данного исследования является небольшая выборка беременных женщин, в связи с чем не представлялось возможным определить чувствительность и специфичность указанных сочетаний симптомов как предикторов ГСД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление на ранних сроках беременности сочетания ИМТ ⩾ 28,5 кг/м^2, глюкозы в плазме венозной крови натощак ⩾ 4,8 ммоль/л и АГ позволяет выявить группу пациенток с высоким риском развития ГСД и начать более раннюю интервенцию по его предупреждению. Необходимы дальнейшие исследования на более крупной популяции беременных женщин для подтверждения пригодности использования данных симптомокомплексов для ранней диагностики или скрининга на ГСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. HAPO Study cooperative research group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. Int J Obstet. 2002; 78 (1): 69–77.
2. Рагозин А.К. Гестационный сахарный диабет. Проблемы женского здоровья 2009; 4 (4): 64–76.
3. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Проблемы женского здоровья 2010; 5 (3): 48 с.
4. Ben-Haroush A., Yogev Y., Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its assosiasion with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2004; 21: 103–13.
5. Crowther C.A., Hiller J.E., Moss J.R. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005; 352: 2477–86.
6. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva. World Health Organization. 1999; 20.
7. Standarts of Medical Care in Diabetes-2011/ American Diabetes Assiciation. Diab Care. 2011; S12–S46.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2003; 27 (2): S99–S105.
9. Lindt T., Philips P.R. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT: a prospective multicenter study. Diabetes. 1991; 40 (2): 8–13.
10. Siegmund T., Rad N.T., Ritterath C., et al. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 139 (1): 46–52.
11. Эндокринология: национальное руководство. Под ред И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 1072.
12. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006: 248.
13. Kim C., Ferrara A. Gestational Diabetes during and after pregnancy. Springer-Verlag London. 2010: 394.
14. Riskin-Mashiash S., Damti A., Younes G., Auslender R. First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. Diab Care. 2009; 32(9): 1639–43.
15. Sacks D.A., Chen W., Wolde-Tsadik G., Buchanan T.A. Fasting plasma glucose test at the first prenatal visit as a screen for gestational diabetes. Obstet Gynecol 2003; 101 (6): 1197–203.
16. Agarwal M.M., Dhatt G.S., Punnose J., Zayed R. Gestational diabetes: fasting and postprandial glucose as first prenatal screening tests in a high-risk population. J Reprod Med. 2007; 52(4): 299–305.
17. Hedderson M., Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008; 31(12): 2362–7.
18. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med. 1987; 317 (6): 350–7.
19. Carpenter M.W. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. Diabetes Care. 2007; 30 (2): S246–S250.
20. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; 346 (6): 393–403.
21. Gokce N., Holbrook M., Duffy S.J., et al. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. Hypertension. 2001; 38 (6): 1349–54.
22. Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y., Rifai N., Manson J.E. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes. 2004; 539 (3): 693–700.
23. Qiu C., Sorensen T.K., Luthy D.A., Williams M.A. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. Paediatr Perinat Epidemiol. 2004; 18 (5): 377–84.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ЖЕНСКОЙ ЧАСТИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Молекулярно-генетическое исследование позволяет определить предрасположенность населения к возникновению сердечно-сосудистой патологии. ***Цель:*** *определить генетическую предрасположенность коренного населения Крайнего Севера (ненцев) к возникновению заболеваний сердечно-сосудистой системы.* ***Методы:*** *экспедиционным методом было обследовано 145 коренных жителей Крайнего Севера, из них 89 женщин, в том числе 63 ненки с признаками заболеваний сердечно-сосудистой системы и 26 женщин составили группу сравнения. Анализ полиморфизма определяемых генов по полиморфным сайтам проводился путем амплификации и гибридизации с использованием биологических микрочипов («кардио-биочип»).* ***Результаты:*** *при анализе частот встречаемости потенциально неблагоприятных полиморфных аллелей генов-кандидатов сердечно-сосудистой патологии в женской выборке из числа коренного населения Крайнего Севера было установлено, что вариант TT гена AGT встречается в 77% случаев, вариант DD гена ACE – в 55,8% случаев, вариант CC гена AGTR1 – в 22,1%, вариант AA гена AGTR 2 – 16,7%, вариант BKR2 – у 30,2% обследованных. Вариант AA гена REN не выявлен.* ***Заключение:*** *по результатам молекулярно-генетического обследования выявлена высокая генетическая предрасположенность коренного населения Крайнего Севера к сердечно-сосудистой патологии.*

Ключевые слова: женщины, коренное население Крайнего Севера, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Molecular genetic study to determine a predisposition of the population to the risk of cardiovascular disease. ***Purpose:*** *To determine the genetic predisposition of the indigenous population of the North (Nenets) to the occurrence of cardiovascular diseases.* ***Methods:*** *Using the method of the expedition were surveyed 145 indigenous people of the Far North, including 89 women, including 63 Nenko with signs of diseases of the cardiovascular system and 26 women were a control group. Gene polymorphism determined by polymorphic sites was performed by amplification and hybridization using biological microchips («kardio « biochip»).* ***Results:*** *Analysis of the frequency of occurrence of potential adverse polymorphic alleles of genes – candidates of cardiovascular disease in women sample of the indigenous population of the Far North has shown that a variant of the TT AGT gene is found in 77% of cases, a variant of ACE gene DD – in 55.8% of cases, a variant of the SS gene AGTR1 – 22.1% AA gene variant AGTR 2 – 16.7%, option BKR2 – have 30.2% of patients. REN gene variant AA was not detected.*

Key words: women, indigenous people of the Far North, the genes renin-angiotensin-aldosterone system.

А.А.Попушой[1], М.Ю.Налимов[2], В.А.Четвертков[2], В.А.Платицын[2], О.С.Велижанина[3], К.В.Уткин[3], М.В.Малишевский[1], И.А.Бухарова[4], Т.В.Ищенко[1], Ю.А.Рогожкина[1], А.А.Васина[1]

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Попушой Анна Александровна, *аспирант кафедры факультетской терапии Тюменской государственной медицинской академии*
Адрес: *625023, Тюмень, ул. Одесская, 54*
тел.: *(9222) 61-07-67*
e-mail: *A.Popushoi@gmail.com*

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия существует тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Это касается не только развития гипертонической болезни в молодом возрасте, но также ишемической болезни сердца и, особенно часто, случаев острого нарушения мозгового кровообращения [1]. При этом известно, что сердечно-сосудистые заболевания поражают каждую третью женщину; ежегодно от этих причин умирают более 2 млн. европейских женщин, что составляет 43% от общего показателя женской смертности. В России этот показатель составляет 45,4%. В нашей стране распространенность АГ превышает общемировые показатели среди женщин, достигая 40,4%, и растет с наступлением менопаузы. По результатам эпидемиологических и когортных исследований последних лет, в России повышенное артериальное давление почти в 80% случаев ассоциируется с развитием ХСН [2].

Заболевания сердечно-сосудистой системы относятся к мультифакториальным (полигенным) заболеваниям, которые являются результатом взаимодействия наследственных факторов и неблагоприятных условий внешней среды, относительная роль которых различна в каждом конкретном случае [3, 4].

[1] ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия МЗ РФ.
[2] ГБУЗ ЯНАО «Тазовская ЦРБ».
[3] ООО «Центр молекулярно-генетической диагностики Сабирова А.Х.».
[4] ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая имени Е.М. Нигинского».

Известно, что коренное население Крайнего Севера подвергается большому количеству внешних факторов, влияющих на развитие сердечно-сосудистой патологии, таких как [5–7]:

1. воздействие низких температур в сочетании с высокой скоростью ветра на открытые участки тела и органы дыхания нередко приводит к развитию у человека патологических изменений в легких («пневмопатии») и «синдрома первичной северной артериальной гипертензии малого круга кровообращения»;

2. нарушение обычной для средних широт фотопериодичности, что сопровождается перестройкой суточной периодики физиологических функций организма и развитием явлений десинхроноза;

3. промышленное освоение районов Крайнего Севера, которое привнесло в жизнедеятельность народов Севера болезни цивилизации, и связанное с ним нарушение адаптации;

4. нарушение солевой чувствительности (снижение вкусовой чувствительности к поваренной соли, а, значит, повышенное ее употребление в пищу) [8];

5. высокая распространенность курения и употребления алкоголя, в том числе среди женского населения, и уже с детского и юношеского возраста [8];

6. на Севере напряженность геомагнитного поля в 2–3 и более раз выше, чем в средней полосе, так как Север является магнитным полюсом Земли, куда стекаются все магнитные потоки, которые сгущаются в территориально ограниченной полярной зоне [9]. Поэтому их вредное действие на человека соответственно возрастает в несколько раз. Это обусловливает дополнительную напряженность в работе сердечно-сосудистой системы у коренного населения Крайнего Севера.

Наследственный механизм возникновения данных заболеваний является наиболее сложным, так как в основе лежат различные комбинации аллельных вариантов многих генов. В настоящее время известно более 150 генов, полиморфные варианты которых связывают с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Целью данного исследования явилось определить генетическую предрасположенность коренного населения Крайнего Севера к заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

МЕТОДЫ

Набор респондентов осуществлялся на базе ГБУЗ ЯНАО «Тазовская ЦРБ». Исследование носило характер одномоментного выборочного, при этом обследована часть взрослого населения Тазовской, Находкинской и Антипаютинской тундр. Исследование проводилось в соответствии с циклами кочевки, приурочено к началу летней рыбалки и празднованию национального праздника «День Оленевода» в пос. Тазовский и пос. Антипаюта, когда возможно провести массовый осмотр тундровых ненцев, ведущих традиционный образ жизни. Обследовано 145 человек из числа коренного населения Крайнего Севера, средний возраст обследованных составил 43,4 года. Из них обследовано 56 мужчин, средний возраст которых составил 37,7 лет и 89 женщин (ненок) средний возраст – 47,3 года. Группу исследования составили 63 женщины (средний возраст 50,3 года), которые имели указания на наличие АГ, ИБС и других заболеваний сердца в анамнезе или имеющие повышенное АД при объективном исследовании. В группу сравнения включили 26 женщин (средний возраст – 40 лет) без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, без признаков ССЗ при объективном исследовании и без клинических проявлений ХСН.

Молекулярно-генетические исследования всем респондентам выполнялись в генетической лаборатории Центра молекулярно-генетической диагностики. Сразу после взятия крови ее помещали в морозильную камеру и хранили при температуре не выше –20^{0}С. Транспортировка биологического материала для исследования осуществлялась в специальных пробирках объемом 2,5 мл, помещенных в термоконтейнер. В дальнейшем проводилось выделение ДНК из цельной крови с использованием комплекта реагентов «РИБО-преп», после чего проводился анализ полиморфизма определяемых генов по полиморфным сайтам путем амплификации и гибридизации с использованием биологических микрочипов («кардио-биочип»). Определяли полиморфизмы гена ренина (*REN* 83G>A), гена ангиотензиногена (*AGT* M235T), гена ангиотензинпревращающего фермента (инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм ACE в 16 интроне), гена рецептора 1 типа к ангиотезину II (*AGTR1* 1166A>C), гена рецептора 2 типа к ангиотензину II (*AGTR2* 3123C>A), гена рецептора 2 типа к брадикинину (*BKR2* 58T>C), гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 677C>T) и гена эндотелиальной NO-синтазы (*ecNOS4b/4a*).

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ STATISTICA ver. 6.0. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel, 2003. Для сравнения относительных частот использова-

ли критерий χ-квадрат. Достоверность различий изучаемых параметров принимали при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов представлена в таблицах 1, 2 и на рисунке. Из представленных данных видна высокая встречаемость среди коренного населения Крайнего Севера полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, таких как генотип TT гена ангиотензиногена (*AGT*) – более чем в 70% случаев, генотип DD гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) – более чем у половины обследованных и каждые 4–5 человек из обследованных имеют генотип CC гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II (*AGTR1*), генотип AA гена рецептора 2-го типа к ангиотензину II (*AGTR2*) и генотип CC гена рецептора 2-го типа к брадикинину (*BKR2*). В обследованной популяции не выявлено таких неблагоприятных полиморфизмов, как AA гена ренина (*REN*), TT гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и полиморфизма в гене *NOS3* (*табл. 1 и 2*).

Не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости потенциально неблагоприятных полиморфных аллелей исследуемых генов между обследованными женщинами и всей выборкой, т.е. данные, полученные при обследовании ненцев, можно считать корректными при обсуждении женской части популяции. При этом, в группе женщин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявлено достоверно более частое носительство полиморфизма AA гена *AGTR2* ($p < 0,01$) по сравнению с женщинами без сердечно-сосудистой патологии, что может указывать на связь данного полиморфизма с развитием сердечно-сосудистой патологии у коренного населения Крайнего Севера. В частоте выявления других полиморфизмов, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией достоверных различий между женщинами, страдающими и не страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, не выявлено (*табл. 2*)

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, в популяции ненцев выявлена высокая встречаемость ассоциированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы полиморфизмов генов. Так, потенциально неблагоприятные полиморфизмы генов, кодирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, среди ненцев встречаются чаще, чем в других популяциях.

Более чем у 3/4 обследованных отмечена встречаемость TT гена AGT, что в несколько раз превы-

Таблица 1

Встречаемость полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии среди коренного населения Крайнего Севера

Встречаемость	Полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистой патологии							
	AA *REN*	TT *AGT*	DD *ACE*	CC *AGTR1*	AA *AGTR2*	CC *BKR2*	TT *MTHFR*	*NOS3*
В обследованной выборке, *N* = 145, %	0	74,5	55,7	23,2	21,1	25	0	0
Среди обследованных женщин, *N* = 89, %	0	77	55,8	22,1	16,7	30,2	0	0
P	0,669	1,0	0,861	0,605	0,559			

Таблица 2

Встречаемость полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии, в группе исследования и в группе сравнения

Встречаемость	Полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистой патологии							
	AA *REN*	TT *AGT*	DD *ACE*	CC *AGTR1*	AA *AGTR2*	CC *BKR2*	TT *MTHFR*	*NOS3*
В группе исследования, *N* = 63, %	0	74,2	51,6	19,7	20	33,3	0	0
В группе сравнения, *N* = 26, %	0	84	66,7	28	8,3	23,1	0	0
P		0,3196	0,3791	0,4208	0,0008	0,5146		

шает встречаемость данного полиморфизма в европейской популяции [4] и среди москвичей [10] (*рис. 1*). Ген ангиотензиногена (AGT) локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q42-q43), содержит 5 экзонов. Под действием ренина от ангиотензиногена отщепляется декапептид ангиотензин I, из которого затем образуется ангиотензин II. Различные генетические варианты ангиотензиногена обусловливают различную физиологическую активность ангиотензина II. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена *AGT*, из которых наиболее изученными являются M235T и T174M [4, 11]. Частота встречаемости в европейских популяциях генотипа T174M – 10–15%, генотипа M235T – 15–20%. С помощью лабораторных тестов установлено, что у носителей T-аллеля уровень ангиотензина I в плазме крови повышен на 20% в сравнении с нормой [4]. Многими авторами показана взаимосвязь генотипа TT гена *AGT* с развитием артериальной гипертензии, поражением сосудов и гипертрофией левого желудочка сердца [4, 11–13].

Более чем в половине случаев среди ненцев был выявлен полиморфизм DD гена *ACE*. Это также превышает встречаемость этого полиморфизма среди жителей Европы, для которых встречаемость данного полиморфизма составляет 30% [4] (*рис. 1*). Ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) локализован в длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q23 и имеет более 20 полиморфных вариантов, но функционально более значимым считается инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм в 16-м интроне, обусловленный наличием или отсутствием Alu-повтора. Белковый продукт гена *ACE* – ангиотензинпревращающий фермент – превращает ангиотензин I в ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Показано, что носители генотипа DD гена *ACE* имеют более высокий уровень ангиотензинпревращающего фермента, что ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, гипертрофической миокардиопатии [4, 11, 12, 14].

Несколько меньшей, по сравнению с населением Европы, но большей, по сравнению с жителями Москвы и Московской области оказалась частота встречаемости полиморфизма CC гена *AGTR1* – 23,2%, 30–40% [4] и 7,8% [10] соответственно (*рис. 1*). Ген рецептора 1 типа к ангиотензину II (*AGTR1*) локализован на длинном плече 3-й хромосомы в локусе 3q21-q25. Основная функция рецептора – связывание ангиотензина II и передача сигналов вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечным клеткам. Существует около двадцати полиморфных вариантов гена *AGTR1*. Наиболее изученный полиморфизм представляет собой замену аденина на цитозин в позиции 1166. Многие авторы отмечают ассоциацию C-аллеля и генотипа CC с повышенным уровнем АД [4, 11, 12, 15, 16]. Подобно *AGTR1*, *AGTR2* также участвует в ангиотензин II

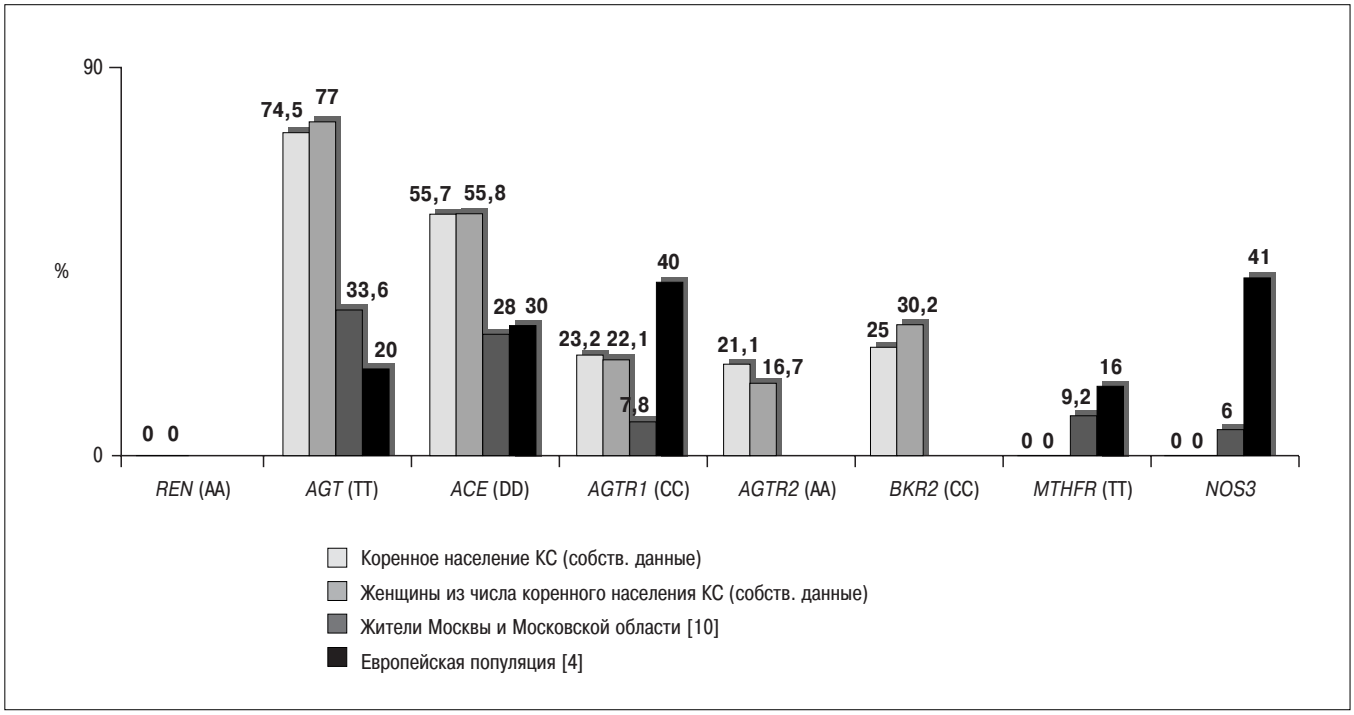


Рисунок 1. Частота встречаемости полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием ССЗ, у коренного населения Крайнего Севера в сравнении с другими народами

опосредованных реакциях, но, являясь его антагонистом, контролирует преимущественно вазодилататорные функции. Локализован ген рецептора 2 типа к ангиотензину II на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq22-q23. С развитием сердечно-сосудистой патологии ассоциирован генотип AA гена *AGTR2*, обусловливающий меньшую активность гена и меньшую, по сравнению с другими вариантами данного гена, вазодилатацию [4, 11, 12, 15, 16]. В нашем исследовании получены достоверные различия в частоте встречаемости полиморфизма AA гена *AGTR2* среди женщин, страдающих и не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями – 20% и 8,3% соответственно ($p < 0,01$), что дает основание полагать связь развития сердечно-сосудистой патологии у ненцев именно с этим полиморфизмом. Еще одним полиморфизмом, ответственным за меньшую вазодилатацию, является CC гена *BKR2*. Ген рецептора 2 типа к брадикинину (*BKR2*) экспрессируется в различных органах и тканях, в том числе и в эндотелии. Белковый продукт *BKR2* участвует в релаксации сосудов, стимулируя выработку эндотелиальной NO-синтазы. Активная экспрессия гена *BKR2* приводит к возникновению большего числа рецепторов на клетке и ассоциируется с выраженной вазодилатацией [4]; предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии возникает на фоне более низкой экспрессии гена, которая наблюдается при генотипе CC (T58C) гена *BKR2* [12, 17]. Достоверных различий в частоте встречаемости этого полиморфизма среди ненцев не выявлено.

В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на гомоцистеин, как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Одной из причин, ведущих к увеличению уровня гомоцистеина в плазме крови, является мутация гена *MTHFR*. Наиболее изученной и описанной в литературных источниках мутацией является C677T гена *MTHFR*. Наличие такого полиморфизма сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. Аллель 677T широко распространен в популяции. Частота гомозиготности составляет около 4–14% [4,19], а гетерозиготности – около 40% у европейской расы. У пациентов с TT-генотипом уровень гомоцистеина в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с CC-генотипом [20]. Эта мутация, как и большинство генов, участвующих в развитии АГ, зависит от этнического фактора. Чаще всего эта мутация встречается у европейцев, реже всего – у чернокожих африканцев и аборигенов Австралии и Шри-Ланки [21]. У обследованных ненцев такой полиморфизм не выявлен (*рис. 1*).

Оксид азота образуется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтетаз путем окисления терминального атома азота гуанидина. Среди генов, кодирующих NO-синтазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген *NOS3*, расположенный на хромосоме 7q36. Из описанных полиморфных вариантов гена *NOS3* к настоящему времени наиболее изученным является полиморфизм по интрону 4, который представлен двумя аллелями: b, в котором имеется 5 повторяющихся фрагментов (27bp), и a, в котором 4 таких повтора. Аллель b более распространен в Европейской белой популяции и ему соответствует более низкий уровень базального NO [4], а у обследованных ненцев такой полиморфизм не выявлен (*рис. 1*).

Еще одним полиморфизмом, ассоциированным с развитием сердечно-сосудистой патологии, и не обнаруженным у обследованных, явился AA гена *REN*. Ген ренина (*REN*) локализован на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q32, его белковый продукт – ренин. Катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин, т.е. активирует ренин-ангиотензиновый каскад, участвуя тем самым в регуляции кровяного давления. Показана взаимосвязь генотипа AA гена *REN* с развитием артериальной гипертензии [12].

При такой генетической картине распространенность артериальной гипертензии среди женщин из числа коренного тундрового населения Крайнего Севера составляет 18,6%, а хронической сердечной недостаточности – 8,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам молекулярно-генетического обследования выборки коренного населения Крайнего Севера выявлена высокая генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии как популяции в целом, так и женщин из числа коренного населения Крайнего Севера. Вероятно, развитие сердечно-сосудистой патологии у данной группы связано, в том числе, с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на что указывает более высокая частота встречаемости полиморфных, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией, генов по сравнению с жителями Европы и центральной России и достоверно большая распространенность генотипа AA гена *AGTR2* в группе, имеющих сердечно-сосудистую патологию по сравнению со здоровыми женщинами.

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость различных полиморфных вариантов генов среди женщин не отличается от таковой в целом в популяции ненцев.

2. У коренного населения Крайнего Севера, в сравнении с европейцами и населением средней полосы России (Московской области), выявлена более высокая генетическая предрасположенность к повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и более низкая генетическая предрасположенность к снижению синтеза NO эндотелием сосудов и развитию гипергомоцистеинемии.

3. В группе женщин с наличием сердечно-сосудистой патологии достоверно чаще встречается полиморфизм АА гена *AGTR2*, что может указывать на связь данного полиморфизма с развитием сердечно-сосудистой патологии у коренного населения Крайнего Севера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инжутова А.И., Петрова М.М. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Проблемы женского здоровья 2011; 6(1): 59–65.
2. Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н., Габитова Р.Г. и др. Современный взгляд на функциональное состояние сердца при артериальной гипертензии: что нового? Проблемы женского здоровья 2010; 5(3): 46–50.
3. Образцова Г.И., Глотов А.С., Степанова Т.В. и др. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков. Вестник Санкт-Петербургского университета 2008; 11(1): 127–33.
4. Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б. и др. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2011; 7(1): 83–7.
5. Агбалян Е.В. Прогностическая значимость факторов питания в формировании хронических неинфекционных заболеваний на Крайнем Севере: Автореф. дис. ... док. биол. наук. Надым, 2005.
6. Пашина Н.А. Физиологические особенности иммунного статуса коренного (малочисленного) населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Автореф. дис. ... канд. биол. Наук. Надым, 2009; 18 с.
7. Матаев С.И., Василькова Т.Н. Метаболический синдром на Крайнем Севере. Тюмень: БИК ТюмГНГУ, 2011. – 132 с.
8. Токарев С.А. Популяционная оценка и пути оптимизации здоровья детей на Крайнем Севере. Автореф. дис. ... док. мед. наук. М., 2008; 44.
9. Короновский Н.В. Магнитное поле геологического прошлого Земли. Соросовский образовательный журнал 1996; 5: 56–63.
10. Сильвестрова Г.А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гена NO-синтазы и гена метилентетрагидрофолатредуктазы у русских мужчин с артериальной гипертонией (Центральный регион России). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009: 25.
11. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. / Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Нева-Люкс, 2009; 528 с.
12. Ahmad U., Saleheed D., Bokhari A., et al. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertention. Hypertens Res. 2005; 28(4): 339–44.
13. Pereira A.C., Mota G.F., Cunha R.S., et al. Angiotensinogen 235T allele «dosage» is associated with blood pressure phenotypes. Hypertension. 2003; 41(1): 25–30.
14. Mondry A., Loh M., Lui P., et al. Polymorphism of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. BMC. Nephrol. 2005; 6(1): 334–40.
15. Kikuya M., Sugimoto K., Katsuya T., et al. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study. Hypertens Res. 2003; 26(2): 141–5.
16. Su S., Chen J., Zhao J., et al. Beijing atherosclerosis Study. Angiotensin II type I receptor gene and myocardial infarction: tagging SnPs and haplotype based association study. The beijing atherosclerosis study. Pharmacogenetics. 2004; 14(10): 673–81.
17. Madeddu P., Parpaglia.P., Glorioso N., et al. Antisense inhibition of the brain kallikrein-kinin system. Hypertension. 1996; 28(6): 980–7.
18. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M. et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA 1997; 277 (22): 1775–81.
19. Brophy J. The epidemiology of acute myocardial infarction and ischemic heart disease in Canada: data from 1976 to 1991. Can J Cardiol. 1997; 13(5): 474–8.
20. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., et al. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. Br J Diabetes Vasc Dis. 2003; 3(5): 334–40.
21. Cappuccio F., Bell R., Perry I. et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. Atherosclerosis. 2002; 164 (1): 95–102.

ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Изменения в системе гемостаза и иммунного статуса играют важную роль в механизмах дестабилизации ишемической болезни сердца. Однако значимость этих нарушений у женщин до сих пор не уточнена. ***Цель исследования:*** *изучение динамики показателей системы гемостаза и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин с острым коронарным синдромом.* ***Методы:*** *включены 35 женщин в первые 24 часа развития острого коронарного синдрома. В первые 24 часа и на 10-е сутки госпитализации изучали плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, хемилюминесценцию нейтрофильных гранулоцитов крови.* ***Результаты:*** *в 1-е и на 10-е сутки госпитализации обнаружена стойкая гиперфибриногенемия при нормальных значениях антитромбина III. В 1-е сутки госпитализации повышены показатели спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации тромбоцитов, стимулированной АДФ в дозе 5 мкМ и адреналином. В 1-е и на 10-е сутки госпитализации повышена максимальная интенсивность и площадь под кривой спонтанной хемилюминесценции.* ***Заключение:*** *у женщин в динамике острого коронарного синдрома повышена свертывающая активность системы гемостаза при сохранной антикоагулянтной функции, отмечается высокая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов.*

Ключевые слова: женщины, острый коронарный синдром, гемостаз, хемилюминесценция нейтрофильных гранулоцитов.

Changes of the system of a hemostasis and the immune status play an important role in mechanisms of destabilization of an ischemic heart disease. But the importance of these disorder at women is not studied till now. Objective: investigating of the dynamics of parameters of the system of a hemostasis and chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes at women with an acute coronary syndrome. Methods: 35 women in the first days of development of acute coronary syndrome participated the study. At the first days and for ten days of hospitalisation studied hemostatic system and chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes in blood. Results: at all stages of examination it is found the increase quantity of fibrinogen at normal values of antithrombin III. In the first days of hospitalisation indicators of spontaneous aggregation of platelets and ADP-stimulated platelet aggregation in a dose of 5 mcM and adrenaline-stimulated platelet aggregation are increased. In the first days and for ten days of hospitalisation the maximum intensity and the area under a curve spontaneous chemiluminescence is elevated. Conclusion: at women in the dynamics of acute coronary syndrome it is educed the elevation of system coagulative activity of the hemostatic system with safe of anticoagulant function and established a high chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes.

Key words: women, acute coronary syndrome, hemostasis, chemiluminescence of neutrophil granulocytes.

Н.Ю.Шимохина[1], А.А.Савченко[2,3], М.М.Петрова[2], Н.П.Еремина[1]
[1]МБУЗ ГКБСМП им. Н.С.Карповича, г. Красноярск
[2]ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
[3]НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Шимохина Наталья Юрьевна,
к.м.н., врач-кардиолог МБУЗ ГКБ СМП им. Н.С. Карповича.
Адрес: *660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17*
Тел.: *(923) 411-02-24*
e-mail: *doctorkardiolog99@rambler.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы острого коронарного синдрома (ОКС) у женщин определяется ведущей ролью ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре смертности от сердечно-сосудистых причин. Традиционно считается, что женщины в пременопаузальном периоде практически не подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний, что связывают с кардиопротективным действием половых гормонов [1]. Однако в последние годы наблюдается увеличение кардиоваскулярной заболеваемости и частоты развития жизнеугрожающих осложнений острого инфаркта миокарда среди женщин репродуктивного возраста [2]. По данным Р.Г. Оганова, в Российской Федерации в среднем в год регистрируются около 520 000 случаев ОКС, при этом отмечается рост смертности от инфаркта миокарда у женщин – с 2000 по 2009 гг. этот показатель возрос с 34,9 до 41,1 на 100 000 населения [3].

В настоящее время проблеме изменений в состоянии системы гемостаза и иммунного статуса уделяют большое внимание как важному звену в развитии дестабилизации течения ИБС. Ведущей причиной ОКС является тромбоз коронарных артерий, возникающий, как правило, на месте имеющейся нестабильной атеросклеротической бляшки с поврежденной вследствие асептического воспаления поверхностью [4–6]. Интенсивность воспалительного процесса во многом определяется состоянием функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов [7, 8]. В литературе имеются противоречивые данные относительно гендерных особенностей механизмов нарушения функци-

ональной активности нейтрофильных гранулоцитов [9, 10]. В этой связи актуальным является изучение важности этих процессов у женщин.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателей системы гемостаза и хемилюминесцентной (ХЛ) активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин с острым коронарным синдромом.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на базе инфарктного отделения МБУЗ ГКБСМП им. Н.С. Карповича (г. Красноярск) и в лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (г. Красноярск) в период с 2011 по 2012 г.

Участники исследования

1. Женщины в первые 24 часа после развития ОКС (инфаркт миокарда (ИМ) без подъема или с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия), систематически не принимавшие до госпитализации антиагреганты и антикоагулянты.

Диагноз ОКС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК 2007 г. [11] на основании клинических данных (характерных жалоб пациента на загрудинные боли, возникшие в ответ на нагрузку и эмоциональное напряжение, одышку), изменений ЭКГ (подъем сегмента ST $\geqslant$ 0,5 мм, депрессия ST $\geqslant$ 1 мм, появление предположительно новой полной блокады левой ножки пучка Гиса, ишемических (коронарных) зубцов Т), лабораторных показателей (активность МВ-фракции креатинфосфокиназы и тропонина I) и данных трансторакальной эхокардиографии (оценка регионарной сегментарной сократимости левого желудочка).

В исследование не включали больных с выраженной сопутствующей соматической патологией, сахарным диабетом, кардиогенным шоком.

2. В качестве контроля обследованы относительно здоровые женщины без сердечно-сосудистых заболеваний (по клиническим данным и данным дополнительных исследований – ЭхоКГ, ХолтерЭКГ, проба с физической нагрузкой – тредмил), проходившие профилактический осмотр в МБУЗ ГКБСМП им. Н.С. Карповича.

Обязательным условием для включения в исследование было наличие подписанного участницами информированного согласия.

Лабораторное обследование

Исследование плазменного гемостаза: на анализаторе «STA-COMPACT» (Швейцария) определяли содержание фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина III (АТ III).

Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: на агрегометре «LA230-2 БИОЛА» (Россия) осуществляли подсчет числа тромбоцитов, определяли агрегацию тромбоцитов, спонтанную и индуцированную, с применением в качестве индукторов аденозиндифосфата (АДФ) в дозах 0,1 мкМ и 5 мкМ и адреналина в дозе 10 мкг/мл [12].

Исследование спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ гранулоцитов: осуществляли по методу De Sole P. с помощью хемилюминесцентного анализатора «CL3606M» (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия) [13]. Результаты хемилюминесцентного анализа характеризовали по следующим параметрам: время выхода на максимум (T_{max}, сек.), максимальное значение интенсивности ХЛ (I_{max}, о.е. 10^3) и площадь (S, о.е. сек. 10^5) под хемилюминесцентной кривой. Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, оценивали соотношением площади индуцированной ($S_{инд}$, о.е. сек. 10^5) к площади спонтанной ($S_{спонт}$, о.е. сек. 10^5) и определяли как индекс активации.

Исследование системы гемостаза и ХЛ нейтрофильных гранулоцитов крови проводилось в первые 24 часа после госпитализации пациенток в палату интенсивной терапии и в динамике на 10-е сутки. В группе контроля проводилось однократное исследование показателей системы гемостаза и ХЛ нейтрофильных гранулоцитов крови.

Статистический анализ: описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартального размаха в виде 25 и 75 процентилей (C25 и C75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни, для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли U критерий Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика участников исследования: обследовано 35 пациенток в первые 24 часа после развития острого коронарного синдрома (средний возраст 64 ± 1,9 лет). У 100% обследованных выявлена гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 15 (42,9%) пациенток, постоянная форма фибрилляции предсердий диагностирована у 2 (5,7%) женщин, у 4 (11,4%) обнаружена пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Признаки сердечной недостаточности до развития ОКС выяв-

лены у 25 (71,4%) обследованных. Указание на перенесенный ишемический инсульт в анамнезе имели 3 (8,6%) женщины. ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ при поступлении диагностирован у 7 (20%) пациенток, при этом в связи с поздним обращением за медицинской помощью (более 6 часов от начала болевого приступа) тромболитическая терапия не проведена ни одной больной. Окончательный диагноз острого инфаркта миокарда верифицирован у 10 (28,6%) человек, из них инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q диагностирован у 8 пациенток и нестабильная стенокардия – у 25 (71,4%) женщин.

В группу контроля включены 20 сопоставимых по возрасту женщин (средний возраст 61,8 ± 2,2 года).

Оценка показателей системы гемостаза в динамике заболевания

Показатели системы гемостаза у обследованных женщин представлены в *таблице 1.* Как в 1-е сутки госпитализации, так и к выписке на 10-е сутки обнаружена стойкая гиперфибриногенемия. При этом антикоагуляционный потенциал крови больных сохранял свою активность на достаточно высоком уровне: значения основного физиологического антикоагулянта – антитромбина III достоверно не отличались от показателей контроля на всех этапах исследования. Между тем, у женщин с ОКС наблюдались тромбинемия и активация внутрисосудистого свертывания, на что указывает достоверно высокий уровень РФМК как в 1-е сутки госпитализации, так и к выписке на 10-е сутки.

У женщин с ОКС в 1-е сутки госпитализации выявлено достоверно высокое количество тромбоцитов, повышение показателей спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) и стимулированной агрегации тромбоцитов (АТ) АДФ в дозе 5 мкМ и адреналином. Только показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в дозе 0,1 мкМ, не отличались от показателей контроля как 1-е сутки, так и в динамике исследования к выписке на 10-е сутки, вероятно за счет низкой дозы индуктора.

На 10-е сутки, к выписке пациенток, положительная динамика на фоне антиагрегантной терапии наблюдается только по показателю САТ, который достоверно не отличался от контрольных значений, хотя и не достиг необходимого для гипоагрегации тромбоцитов значения. Остальные показатели: количество тромбоцитов, АТ индуцированная АДФ в дозе 5 мкМ и адреналином по-

Таблица 1

Показатели гемостаза у женщин с ОКС (Me; C_{25}–C_{75})

Показатели	Группа контроля	Основная группа			
		1-е сутки	*P*	10-е сутки	*P*
Коагуляционный гемостаз					
Фибриноген, г/л	2,9 2,5–3,3	4,0 3,6–4,4	0,001	3,8 3,6–4,9	0,001
РФМК, мг %	9,0 7,5–12,0	15,5 10,5–21,0	0,001	13,0 9,5–21,5	0,005
Антитромбин III, %	95,0 86,0–99,0	94,0 85,5–105,0		94,5 85,0–103,0	
ТВ, с	15,6 14,2–16,4	16,8 15,3–17,9	0,011	16,3 15,6–17,6	0,022
АЧТВ, с	33,6 32,1–35,7	34,8 31,9–37,2		35,9 34,5–38,8	0,026
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз					
Тромбоциты, 10^9/л	189,0 187,0–238,0	246,0 209,0–287,0	0,035	237,0 202,0–267,0	0,024
САТ, усл. ед.	1,4 1,2–2,0	2,0 1,6–2,3	0,003	1,8 1,4–2,1	
АТ с АДФ 5 мкМ, %	32,6 21,8–42,0	19,0 10,6–30,9	0,008	18,4 11,5–28,5	0,005
АТ с АДФ 0,1 мкМ, усл. ед.	1,7 1,5–2,3	2,4 1,8–2,8		2,0 1,6–2,6	
АТ с адреналином 10 мкг/мл, %	33,4 14,1–43,5	16,4 6,7–25,3	0,006	13,4 7,7–21,5	0,001

Примечание. *P* – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе

прежнему достоверно превышали значения группы контроля. Статистически достоверных изменений показателей плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у женщин с ОКС перед выпиской из стационара по сравнению с выявленными в первые сутки госпитализации не обнаружено.

Оценка ХЛ активности нейтрофильных гранулоцитов в динамике заболевания

При исследовании хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов крови у женщин с ОКС в 1-е сутки госпитализации обнаружено повышение максимальной интенсивности и площади под кривой спонтанной ХЛ (*табл. 2*).

В динамике заболевания на 10-е сутки у женщин максимум интенсивности и площадь по кривой спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов остается повышенной относительно показателей контрольной группы. Также снижено время выхода на максимум индуцированной ХЛ. Статистически достоверных изменений в величинах ХЛ показателей у женщин с ОКС перед выпиской из стационара по сравнению с выявленными при поступлении не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследовании плазменного звена гемостаза следует отметить, что нефракционированный гепарин в дозе 20 000 единиц в сутки получали 16 (45,7%) пациенток, а низкомолекулярный гепарин – 19 (54,3%) женщин, что наиболее вероятно обусловило достоверное увеличение показателей тромбинового времени за весь период наблюдения и АЧТВ на 10-е сутки госпитализации.

При оценке динамики показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза следует учесть, что ни одна из обследованных до поступления в стационар не принимала регулярно антиагреганты. Во время стационарного лечения 34 (97%) женщины получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 125 мг в сутки, а комбинацию АСК с клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки только 8 (22,9%) пациенток. Эти данные объясняют причины достоверно высокого количества тромбоцитов, повышения показателей спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) и стимулированной агрегации тромбоцитов (АТ) АДФ в дозе 5 мкМ и адреналином у женщин с ОКС в 1-е сут госпитализации. Полученные в настоящей работе результаты позволяют заключить, что у женщин с ОКС в 1-е сутки госпитализации и в динамике заболевания к выписке наблюдается выраженная активация системы гемостаза, как его коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звена, при относительно сохранной функциональной активности антикоагуляционного потенциала крови обследованных. Кроме того, у пациенток с ОКС в 1-е сутки заболевания обнаружена значительная гиперагрегация тромбоцитов, что отражает предельно высокую протромбогенную готовность крови испытуемых. Обращает внимание отсутствие должного терапевтического эффекта на

Таблица 2

Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у женщин с ОКС (Me; C25-C75)

Показатели	Группа контроля	Основная группа, *n* = 35			
		1-е сутки	*P*	10-е сутки	*P*
Спонтанная хемилюминесценция					
T_{max}, сек.	1104,0 653,0–1815,0	982,0 760,0–1342,0		1026,0 320,0–1506,0	
I_{max}, о.е. 103	8,83 3,05–16,85	44,03 25,84–57,11	0,001	37,34 25,61–70,67	0,001
S, о.е. сек. 105	2,84 1,11–6,37	70,30 54,10–118,00	0,001	64,50 16,00–77,20	0,001
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция					
T_{max}, сек.	1182,0 890,0–1489,0	973,0 628,0–1161,0	0,038	686,0 528,0–1021,0	0,002
I_{max}, о.е. 103	18,06 7,17–3,22	101,2 66,95–109,95	0,001	93,10 35,14–109,66	0,001
S, о.е. сек. 105	6,07 2,65–10,80	149,5 63,90–196,50	0,001	82,50 64,70–163,00	0,001
$S_{инд.}/S_{спонт.}$	1,73 1,35-2,42	2,40 1,74-2,93		2,11 1,40–2,95	

Примечание. *P* – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе

прием антиагрегантной терапии к выписке пациенток из стационара, по-видимому, данный факт объясняется небольшим количеством пациенток, принимавших комбинированную противотромботическую терапию.

При изучении ХЛ нейтрофильных гранулоцитов у обследованных женщин обнаружена дополнительная стимуляция «дыхательного взрыва» в клетках, сокращение времени выхода на максимум зимозан-индуцированной ХЛ, а также выявлено повышение максимума интенсивности и площади под кривой ХЛ. Необходимо отметить, что увеличение интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ у женщин с ОКС осуществляется пропорционально, в результате чего отсутствует изменение индекса активации.

Изменение максимума интенсивности и площади под кривой спонтанной и индуцированной ХЛ характеризует повышенный уровень синтеза активных форм кислорода и азота и, соответственно, активацию нейтрофильных гранулоцитов [14, 15, 16]. Время выхода на максимум хемилюминесценции отражает время, необходимое для активации клеток. В этот процесс вовлекаются события, начинающиеся с восприятия клеткой регуляторных сигналов на мембране до ответа, выражающегося в «дыхательном взрыве». Следовательно, у женщин с ОКС в крови повышается количество нейтрофильных гранулоцитов, быстро реагирующих на дополнительное активационное воздействие.

При оценке хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин с ОКС на всем протяжении исследования обращает внимание высокий уровень показателей хемилюминесценции, характеризующий интенсивность воспалительных процессов. При этом формируется пул быстро реагирующих на воздействие клеток. К 10-му дню заболевания функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов также остается высокой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в нашей работе данные свидетельствуют о развитии у женщин с острым коронарным синдромом и сохранении в динамике заболевания выраженного протромбогенного состояния свертывающей системы крови, сопровождающегося высокой активностью факторов асептического воспаления, что следует рассматривать в качестве факторов риска развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Работа выполнена при поддержке гранта ККФН «Конкурс индивидуальных проектов молодых ученых» №15/12.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гибрадзе Н.Т., Дворецкий Л.И., Черкасова Н.А. Особенности ишемической болезни сердца к женщин. Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания 2011; 12(5): 5–12.
2. Болдуева С.А., Тростянецкая Н.А., Леонова И.А. и др. Гендерные особенности течения острого инфаркта миокарда: результаты ретроспективного исследования Проблемы женского здоровья 2012; 7(2): 11–6.
3. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. и др. Инфаркт миокарда: насколько отражает проблему официальная статистика? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(8): 75–9.
4. Al-Rasadi K., Al-Zakwani I., Zubaid M. et al. Prevalence, Predictors, and Impact of Low High-Density Lipoprotein Cholesterol on in-Hospital Outcomes Among Acute Coronary Syndrome Patients in the Middle East. Open Cardiovasc Med J. 2011; 5: 203–9.
5. Alagona P. Jr. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. Am J Manag Care. 2009; 15(3): S65–S73.
6. Abu el-Makrem M.A., Mahmoud Y.Z., Sayed D. et al. The role of platelets CD40 ligand (CD154) in acute coronary syndromes. Thromb Res. 2009; 124(6): 683–8.
7. Phillipson M., Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. Nat Med. 2011; 17(11): 1381–90.
8. Wright H.L., Moots R.J., Bucknall R.C., Edwards S.W. Neutrophil function in in-flammation and inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford). 2010; 49(9): 1618–31.
9. Akyel A., Sahinarslan A., Kiziltunc E., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery ectasia. Can J Cardiol. 2011; 27(6): 773–8.
10. Molloy E.J., O'Neill A.J., Grantham J.J. et al. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. Blood. 2003; 102(7): 2653–9.
11. Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. ВНОК 2007; 146.
12. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2008; 296.
13. De Sole P., Frigieri L., Fresu R. et al. Chemiluminescence of bronchoalveolar macro-phages: effect of adherence to plastic cuvette. Arch Immunol Ther Exp. 1992; 40(1): 55–8.
14. Куликов С.В., Сайгитов Р.Т., Васильев С.В. и др. Влияние триметазидина на продукцию активных форм кислорода у больных с острым коронарным синдромом. 15-й российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2008; 189.
15. Aratani Y., Miura N., Ohno N., Suzuki K. Role of neutrophil-derived reactive oxygen species for host defense and inflammation. Med Mycol J. 2012; 53(2): 123–8.
16. Etulain J., Negrotto S., Carestia A. et al. Acidosis downregulates platelet haemostatic functions and promotes neutrophil proinflammatory responses mediated by platelets. Thromb Haemost. 2012; 107(1): 99–110.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И ВЫРАЖЕННОСТЬ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Анализ гендерных различий мультифокального атеросклероза (МФА)у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST) ранее не проводился. ***Цель исследования.*** *Определить частоту и выраженность МФА у пациентов с ИМnST в зависимости от пола и возраста.* ***Методы.*** *В исследование включено 529 пациентов с ИМnST. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста (до 65 лет и 65 лет и старше) и пола. В период госпитализации проводилось исследование периферических артерий на наличие атеросклероза. Через год оценивались конечные точки.* ***Результаты:*** *Частота выявления МФА у женщин и мужчин с ИМnST не различается – 95,5% и 94,6% соответственно, p = 0,91. Частота поражения некоронарных сосудистых бассейнов в группе некоронарного атеросклероза со стенозами ⩾50% увеличивается в старшей возрастной группе у женщин и мужчин, p < 0,05. Показатель комбинированной конечной точки достоверно выше у женщин со стенозами (до 30% и 30–49%) некоронарных сосудистых бассейнов, чем у мужчин (p < 0,05). В группе с гемодинамически значимыми стенозами (⩾50%) данные различия между женщинами и мужчинами стираются. Выявлено достоверно значимое повышение частоты встречаемости конечных точек у пациентов с поражением нескольких коронарных артерий. Так, при наличии стенозов >50% только в одном коронарном сосуде неблагоприятный исход определен в 30,1% у женщин и в 32,3% у мужчин, p = 0,77. При поражении двух коронарных артерий неблагоприятный исход зарегистрирован в 39,4% и 43,8% соответственно, p = 0,31; трех коронарных артерий – в 52,3% и 48,4% соответственно, p = 0,09.* ***Заключение.*** *Исследование продемонстрировало, что изолированное поражение коронарного русла у больных с ИМnST является исключением.*

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гендерные различия, атеросклероз.

Analysis of gender differences multifocal atherosclerosis (MFA) in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation had not been carried out. ***Purpose.*** *To determine the frequency and severity of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation, depending on gender and age.* ***Methods.*** *The study included 529 patients with myocardial infarction with elevation ST. All patients were divided into groups according to age (65 years and 65 years and older), and gender. During hospitalization surveyed peripheral arteries for the presence of atherosclerosis. A year later, the end points were assessed.* ***Results.*** *The incidence of multifocal atherosclerosis men and women with myocardial infarction with ST-segment elevation no different – 95.5% and 94.6%, respectively, p = 0.91. The frequency of non-coronary vascular basins in the group of pools non-coronary atherosclerosis with stenosis 50% increase in the older age group, men and women, p < 0.05. Index composite endpoint was significantly higher in women with stenosis (30% and 30–49%) non-coronary vascular basins than in men (p < 0.05).In the group with hemodynamically significant stenoses (50%) the differences between women and men are erased. There was a significant increase in the frequency of occurrence of a meaningful end points in patients with multivessel coronary artery disease. Thus, the presence of stenosis> 50% in only one coronary vessel adverse outcome defined in 30.1% of women and 32.3% in men, p = 0.77. With the defeat of two coronary arteries unfavorable outcome was registered in 39.4% and 43.8%, respectively, p = 0.31, three coronary arteries – In 52.3% and 48.4%, respectively, p = 0.09.* ***Conclusion.*** *The study showed that the isolated coronary lesions in patients with myocardial infarction with elevation ST – is the exception.*

Key words: myocardial infarction, gender differences, atherosclerosis.

Е.В. Тавлуева,
Н.Б. Лебедева*,
О.Л. Барбараш
ФБУ РАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово
*ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, Кемерово

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Тавлуева Евгения Валерьевна, *к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФБУ РАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово.*
Адрес: *650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6*
Тел. *(3842) 644597*
e-mail: *tavlev@cardio.kem.ru*

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается в связи со старением населения и изменением образа жизни. В России в структуре общей смертности на ССЗ приходится более 50%, большинство (80%) случаев связано с болезнями, обусловленными атеросклерозом [1], при этом примерно 70% приходится на долю инфаркта миокарда (ИМ) [2].

В клинической практике в течение длительного времени основное внимание уделялось локальным проявлениям атеросклеротического процесса в том или ином сосудистом бассейне. Однако атеросклероз, основа ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни, являясь системным заболеванием, часто поражает одновременно несколько сосудистых бассейнов. Термином «мультифокальный атеросклероз» (МФА) в литературе определяют особую категорию пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов. Наличие МФА обусловливает тяжесть заболевания, затрудняет выбор оптимальной лечебной тактики и ставит под сомнение оптимистичность прогноза [3]. Однако до сих пор у пациентов с ИМ выявление атеросклероза некоронарной локализации не входит в стандарт их обследования

и, соответственно, не является фактором, учитываемым при оценке тяжести заболевания и определении дальнейшей тактики лечения. Данные о частоте выявления МФА у женщин и мужчин с острым коронарным синдромом (ОКС) единичны [4].

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности, клинической и прогностической значимости выявления МФА у мужчин и женщин с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) разных возрастных групп.

МЕТОДЫ

Данное исследование являлось проспективным, наблюдательным.

Место и время проведения

МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» в период с января по декабрь 2008 г.

Участники исследования

В исследование включали пациентов с ИМпST (начало симптомов не более чем за 24 часа до госпитализации, ангинозная боль ⩾20 минут или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ⩾ 1 мм по крайней мере в 2 смежных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ) или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса) с положительными острофазовыми показателями, подписавшие форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом учреждения.

Не включали в исследование случаи ОКС, возникшие как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (АКШ).

В соответствии с приведенными критериями в наблюдение включили 529 человек, из них женщин – 186 (35,2%) и мужчин – 343 (64,8%).

Обследование

В 1-е сутки госпитализации у всех пациентов оценивали уровень сердечной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), тропонина, фибриногена глюкозы, креатинина, гемоглобина. Проводили также регистрацию ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ). Для оценки тяжести сердечной недостаточности на момент поступления пациента в стационар использовали классификацию Killip.

На 5–10-е сутки госпитализации оценивали липидный профиль и проводили цветное дуплексное сканирование (ALOKA prosound SSD-5500, 2007, Нидерланды) артерий нижних конечностей (АНК) и брахиоцефальных артерий (БЦА).

Степень поражения артерий оценивали по степени стенозирования в В-режиме и допплерографически – по выраженности нарушений локальной гемодинамики в зоне стеноза. Степень стеноза рассчитывали по формулам: $SD = (D1 - D2)/D1 \times 100\%$, $SA = (A1 - A2)/A1 \times 100\%$, где D1 – истинный диаметр сосуда, измеренный по внутренней границе адвентиции; D2 – диаметр свободного от бляшки просвета сосуда; A1 – истинная площадь поперечного сечения сосуда (измеряется по внутренней границе адвентиции); A2 – площадь свободного от бляшки просвета сосуда.

В качестве критериев стенозирования внутренней сонной артерии (ВСА) использовали отношение пиковой систолической скорости кровотока в зоне стеноза ВСА к пиковой систолической скорости кровотока общей сонной артерии (ОСА) – Ved ВСА/Vps ОСА и отношение конечной диастолической скорости кровотока в зоне стеноза ВСА к конечной диастолической скорости кровотока в ОСА – Ved ВСА/Ved ОСА) [5].

Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) осуществляли в ОСА. Для определения локализации дистальной точки дистального сантиметра задней стенки ОСА проводили перпендикуляр от передней к задней стенке в месте перехода общей сонной во внутреннюю сонную артерию. Проксимальную точку определяли, отступив 1 см, а среднюю – между дистальной и проксимальной границами исследуемого сантиметра задней стенки. Проводили количественную оценку величины КИМ в дистальной, средней и проксимальной точках с вычислением среднего значения. Нормальным считали значение до 1 мм [4].

Стенозы АНК регистрировали в В-режиме при продольном и поперечном сканировании с измерением процента стенозирования по диаметру и площади соответственно. При оценке стенозирования АНК по изменению допплеровского спектра кровотока использовали критерии Jager [5].

Кроме того, проводили оценку лодыжечного индекса давления, которое рассчитывали как отношение систолического артериального давления (АД) в дистальном участке задней большеберцовой артерии к систолическому АД в плечевой артерии, как надежного критерия нарушения артериального притока крови в конечности. Значение лодыжечного индекса < 1,0 свидетельствует о развитии стено-окклюзирующего поражения в АНК.

Факторами, определяющими гемодинамическую значимость выявленных стенозов, считали: 1. площадь (диаметр) остаточного просвета; 2. протяженность стеноза; 3. неровность поверхности (конфигурация стеноза); 4. наличие сочетанного поражения сосудов; 5. величину системного АД. Для артериальных стенозов гемодинамическая значимость

определена при стенозе более 50%. Количественным критерием гемодинамической значимости поражения АНК считали уровень лодыжечного АД по сравнению с АД, измеренным на предплечье [6].

В настоящей работе термин «мультифокальный атеросклероз» у пациентов с ИМпST определял наличие любого поражения: утолщения КИМ, стенозов любой степени БЦА или АНК.

В зависимости от степени стенозов того или иного некоронарного бассейна пациенты были разделены на четыре группы. Так, в первую группу вошли пациенты без МФА, во вторую – больные с КИМ ⩾ 1 мм или стенозами некоронарных сосудистых бассейнов до 30%, в третью – со стенозами от 30 до 50%, в четвертую – 50% и более. Анализ проводился также раздельно в группах мужчин и женщин и в зависимости возраста (до 65 лет и 65 лет и старше).

Коронарографическое обследование и процедуры реваскуляризации

В первые сутки госпитализации пациентам выполнялась селективная коронароангиография (КАГ). КАГ в госпитальном периоде была выполнена 91% женщин и 91,8% мужчин (p = 0,241). Протяженность и диаметр пораженных сосудов измеряли с помощью количественной компьютерной ангиографии (INNOVA 3100, США). Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием симптом-связанной артерии выполнялась при гемодинамически значимом стенозе (> 65%). Среди пациентов с известными результатами коронароангиографии ЧКВ подверглись в целом 75,30% женщин и 64,92% мужчин, p = 0,371.

Лекарственная терапия, назначенная при выписке из стационара, представлена в *таблице 1.*

Через год оценивались конечные точки – госпитализации по поводу повторного ИМ, прогрессирования стенокардии или сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), смерть. Также оценивалась комбинированная конечная точка (ККТ), которая представляла собой сумму всех неблагоприятных событий. Оценка конечных точек проводилась методом телефонного контакта.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 10.0.5 for Windows фирмы SPSS Inc (США). Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни или метода Колмогорова-Смирнова. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, включенные в исследование женщины были значительно старше, чем мужчины, чаще имели артериальную гипертонию и сахарный диабет. По остальным клиническим параметрам, величине фракции выброса и основным лабораторным показателям различий не было выявлено.

Таблица 1

Группы препаратов, назначенные при выписке из стационара пациентам с ИМпST в зависимости от пола

Препараты, *n* (%)	Женщины, *n* = 161 (%)	Мужчины, *n* = 310 (%)	*P*
Клопидогрел	63 (39,2)	180 (58)	0,000
β-адреноблокаторы	158 (98,8)	298 (98)	>0,05
Ацетилсалициловая кислота	151 (94,4)	288 (94,7)	>0,05
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	145 (91,2)	276 (91,4)	>0,05
Статины	155 (96,2)	296 (97,1)	>0,05
Нитраты	63 (39,2)	54 (17,7)	0,001
Диуретики	81 (50,9)	80 (26,4)	0,003
Антагонисты альдостероновых рецепторов	35 (21,9)	42 (13,8)	0,031
Блокаторы кальциевых каналов	121 (76,1)	227 (74,4)	>0,05
Антиаритмические препараты	18 (11,8)	31 (10,8)	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами мужчин и женщин.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Женщины	Мужчины	*P*
Возраст, лет	61,1 (57; 68)	56,8 (51; 62)	0,001
Фракция выброса при поступлении, %	52,2 (47; 57)	48,56 (45; 55)	0,062
Артериальная гипертензия, *n* (%)	34 (94,4)	94 (78,9)	0,031
Передний ИМ, n (%)	13 (36,1)	50 (42)	0,529
Постинфарктный кардиосклероз, *n* (%)	7 (19,4)	28 (23,5)	0,607
Сахарный диабет, n (%)	9 (25,7)	9 (8,1)	0,000
Реперфузионная терапия, n (%)	28 (77,7)	93 (78,1)	0,963
Сердечная недостаточность, класс по Killip	1,3 (1; 4)	1,15 (1; 4)	0,361
Креатинин, мкмоль/л	113,7 (76; 123)	110,8 (86; 131)	0,688

Проявления МФА в той или иной степени встречались у большинства больных ИМпST (*рис. 1*) – у 135 (95,5%) женщин и у 288 (94,6%) мужчин ($p = 0,911$). Почти у половины пациентов с ИМпST выявлены начальные проявлениями некоронарного атеросклероза (НКА) – утолщение КИМ или стенозы до 30%, каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина имели гемодинамически значимые стенозы вне коронарных артерий. Различий в частоте выявления разной выраженности изменений в некоронарных артериях у женщин и у мужчин не выявлено.

При анализе частоты выявления поражения некоронарных сосудистых бассейнов в зависимости от возраста (*таблица 3*) установлено, что у женщин <65 лет достоверно чаще стенозы отсутствовали или были незначительно выраженными (<30%), реже встречались стенозы >50% и не было различий в частоте выявления 30–49% стенозов в различных возрастных группах. У мужчин <65 лет достоверно чаще выявляли незначительно выраженные (<30%) стенозы и достоверно реже – стенозы >50%. Значимых различий в частоте выявления стенозов разной степени выраженности между мужчинами и женщинами соответствующих возрастных групп выявлено не было.

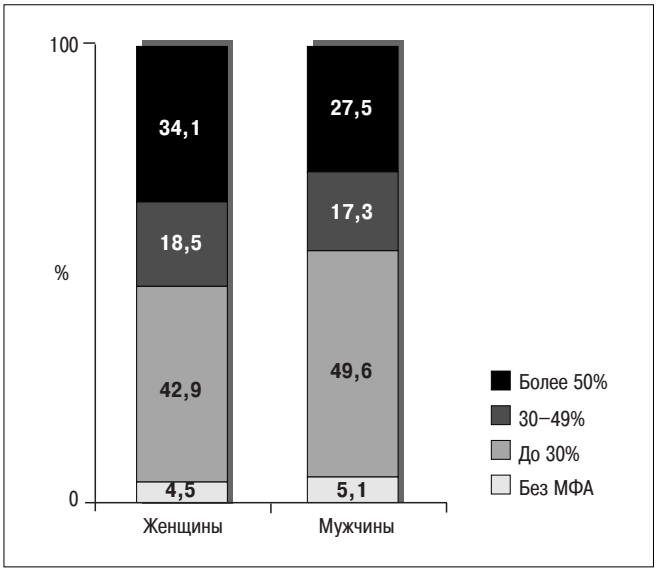


Рисунок 1. Распространенность мультифокального атеросклероза у женщин и мужчин с ИМпST в зависимости от степени выраженности некоронарного атеросклероза

Установлено, что подавляющее большинство женщин и мужчин имели признаки атеросклероза двух бассейнов в виде сочетания поражения коронарных артерий с БЦА: 42,2% – у женщин и 44% – у мужчин ($p = 0,351$). Только у 1,7% мужчин выявлено поражение двух бассейнов в виде сочетания поражения коронарных артерий с поражением АНК, у женщин подобного сочетания выявлено не было. В половине случаев выявлялось поражение всех 3 бассейнов: 53,4% – у женщин, 48,8% – у мужчин ($p = 0,453$).

Анализ количества пораженных бассейнов со стенозами более 50% показал, что бифокальное поражение артериального бассейна (коронарных артерий + БЦА или АНК) встречается чаще как у женщин, так и у мужчин (30,3% и 22,5% соответственно, $p = 0,081$) по сравнению с трехсосудистым (3,7% и 4,8%, $p = 0,094$).

В *таблице 4* представлена частота встречаемости конечных точек и их структура у пациентов ИМпST в зависимости от степени стенозов БЦА или АНК. Видно, что частота возникновения ККТ при всех изученных вариантах стенозов была выше у женщин, чем у мужчин. Причем в группе со стенозами (<30% и 30–49%) некоронарных сосудистых бассейнов у женщин была достоверно выше, чем у мужчин. В группе с гемодинамически значимыми стенозами (>50%) данные различия между женщинами и мужчинами стираются. При степени

Таблица 3

Распространенность МФА у женщин и мужчин с ИМпST в зависимости от степени выраженности НКА и возраста

Степень выраженности НКА	Женщины			Мужчины		
	<65 лет, *n* = 51 (100%)	⩾65 лет, *n* = 84 (100%)	*p*	<65 лет, *n* = 204 (100%)	⩾65 лет, *n* = 84 (100%)	*P*
КИМ <1мм, нет стенозов, *n* (%)	5 (9,8)	1(1,2)	0,021	16 (7,8)	0 (0)	>0,05
КИМ ⩾1мм, стенозы <30%, *n* (%)	28 (54,9)	30 (35,7)	0,022	112 (54,9)	31 (36,9)	0,001
Стенозы 30–49%, *n* (%)	9 (17,6)	16 (19,1)	>0,05	37 (18,2)	13 (15,5)	>0,05
Стенозы ⩾50%, *n* (%)	9 (17,6)	37 (44,0)	0,004	39 (19,1)	40 (47,6)	0,001

Примечание: *p* – достоверность различий между возрастными группами.

Таблица 4

Частота встречаемости конечных точек и их структура у женщин и мужчин с ИМпST в зависимости от степени стенозов некоронарных артерий

Конечные точки	Степень поражения некоронарных артерий							
	КИМ < 1мм, нет стенозов		КИМ ⩾ 1мм, стенозы < 30%		Стенозы 30–49%		Стенозы ⩾ 50%	
	Женщины (*n* = 8)	Мужчины (*n* = 9)	Женщины (*n* = 40)	Мужчины (*n* = 115)	Женщины (*n* = 16)	Мужчины (*n* = 42)	Женщины (*n* = 37)	Мужчины (*n* = 61)
ККТ, *n* (%)	3 (37,5)	1 (11,1)	6 (40)	23 (20)*	10 (62,5)	11 (26,2)*	18 (48,6)	27 (44,3)
Смерть, *n* (%)	1 (12,5)	0 (0)	1 (2,5)	7 (6,1)	2 (12,5)	3 (7,1)	7 (18,9)	7 (11,5)
ИМ, *n* (%)	1 (12,5)	1 (11,1)	6 (15)	12 (10,4)	7 (43,7)	6 (14,3)*	11 (29,7)	12 (19,7)
ОНМК, *n* (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	1 (6,3)	2 (4,8)	1 (2,7)	2 (3,3)
НС, *n* (%)	2 (25)	0 (0)	9 (22,5)	14 (12,2)	5 (31,3)	5 (11,9)	6 (16,2)	13 (21,3)
ХСН, *n* (%)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	1 (0,9)	1 (6,3)	2 (4,8)	1 (2,7)	4 (6,6)

Примечание: ККТ – комбинированная конечная точка, ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КИМ – комплекс интима-медиа. * – $p < 0,05$ – при сравнении показателей между женщинами и мужчинами в соответствующих группах.

стеноза 30–49% у женщин была большей и частота возникновения ИМ. По остальным неблагоприятным событиям не выявлено достоверных различий между мужчинами и женщинами, так же как и зависимости частоты наступления конечных точек от степени изменения КИМ БЦА и степени стеноза некоронарных артерий.

У пациентов с изолированным поражением коронарных артерий можно отметить тенденцию к более частому развитию ККТ у женщин, по сравнению с мужчинами. Достоверных различий в данной группе не получено, возможно, из-за небольшого числа наблюдений.

Далее нами была исследована зависимость между степенью поражения коронарных артерий и прогнозом. Выявлено достоверно значимое повышение частоты встречаемости конечных точек у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Так, при наличии стенозов >50% только в одном коронарном сосуде у женщин ($n = 12$) и мужчин ($n = 50$) неблагоприятный исход определен в 30,1% и 32,3% случаев соответственно, $p = 0,773$. По мере увеличения числа пораженных коронарных артерий количество неблагоприятных событий достоверно возрастает как у женщин, так и у мужчин. При поражении двух коронарных артерий у женщин ($n = 8$) и мужчин ($n = 40$) неблагоприятный исход зарегистрирован в 39,4% и 43,8% соответственно, $p = 0,311$; трех коронарных артерий у женщин ($n = 25$) и мужчин ($n = 41$) – в 52,3% и 48,4% соответственно, $p = 0,095$. Гендерных различий выявлено не было. Анализа по возрастным группам не проводилось из-за малого числа наблюдений.

Гендерных различий в частоте выполнения ЧКВ при благоприятном и неблагоприятном прогнозах выявлено не было. Так, при благоприятном прогнозе ЧКВ проведено у 68,7% мужчин

и у 47,7% женщин, $p = 0,561$. При неблагоприятном прогнозе – у 37,1% мужчин и 39,6% женщин, $p = 0,943$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование течения постинфарктного периода является важной задачей госпитального этапа ведения пациента и позволяет обосновать адекватные меры медикаментозной и немедикаментозной постгоспитальной реабилитации. В настоящее время нет единого представления о частоте выявления многососудистых форм атеросклероза, что связано как с различными подходами к его диагностике, так и с выбором для скрининга различных по нозологии, демографическим и другим факторам риска популяций.

По данным различных авторов, частота выявления МФА находится в пределах от 13,5 % [7] до 94 % [8]. Что можно объяснить тем, что, во-первых, исследования по оценке частоты выявления МФА базировались на использовании различных критериев поражений артериальных бассейнов: одни – только по клиническим проявлениям ишемии различных сосудистых бассейнов [9], другие – по проведению тотальной ангиографии [7], третьи – по оценке лодыжечно-плечевого индекса [10] или ультразвуковых исследований сосудов [11], во-вторых, пациенты имели различный сердечно-сосудистый риск, в том числе неодинаковые средний возраст, половой состав и различные формы ИБС (от стабильной стенокардии до острого ИМ).

По результатам ранее проведенных немногочисленных исследований известно, что пациенты с ИМпST и атеросклеротическим поражением некоронарных артериальных бассейнов (экстракраниального, нижних конечностей) характеризуются высоким риском развития острых сосудистых катастроф в области некоронарных артериальных бассейнов даже при наличии «незначимых» стенозов, что обусловливало неблагоприятные исходы основного заболевания [12].Частота выявления МФА в настоящем исследовании согласуется с рядом других работ, однако никто из авторов ранее не ставил перед собой задачу анализа МФА с позиции различий по полу.

В работе D. Calvet с соавторами [11] проанализировано 274 пациента без клинических проявлений ИБС, поступивших на лечение по поводу ОНМК или транзиторной ишемической атаки. Частота встречаемости бессимптомного коронарного атеросклероза по данным компьютерной томографии составила 18%, а наличие хотя бы одного стеноза БЦА – более 50%, что тесно коррелировало с выявлением гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. В настоящей работе у большинства пациентов с поражением коронарных артерий выявлены разной степени стенозы БЦА. Это еще раз подтверждает необходимость комплексного обследования больных при выявлении атеросклеротических изменений в одном сосудистом бассейне. Данные меры позволят проводить своевременную и адекватную профилактику сосудистых катастрофв дальнейшем.

Вместе с тем данные настоящего исследования согласуются с результатами далеко не всех исследований, посвященных этой проблеме. Так, A. Kablak-Ziembicka с соавт. описали [8], что в ряде наиболее крупных исследований, проведенных в период с 2001 по 2004 годы, у больных ИБС гемодинамически значимое (стенозы более 50%) атеросклеротическое поражение сонных артерий выявляется в 10–20% случаев, тогда как поражение АНК – в 30–40%. Возможно, данные отличия обусловлены различными формами ИБС в обсуждаемых работах. Так, в исследовании A. Kablak-Ziembicka с соавт. пациенты имели стабильные формы ИБС, а в настоящей работе изучались больные с ОКС.

Представляют интерес результаты исследования CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [13], проводившегося в США, Канаде и Западной Европе. Так, из включенных 19 185 больных с высоким риском атеротромботических осложнений (атеросклеротического поражения АНК, недавно перенесенных ИМ или ОНМК), 26,3% имели проявления атеротромбоза более чем в одном сосудистом бассейне, у 3,3% было одновременное поражение коронарных, церебральных и периферических артерий. Анализ гендерных различий не проводился.

Представленные данные согласуются с результатами проспективного исследования CAFES-CAVE [14], в котором участвовал 13 221 пациент без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии и низким риском ее развития. По мнению авторов, утолщение КИМ сопряжено с низким риском развития сердечно-сосудистых событий; наличие атеросклеротических бляшек, не стенозирующих просвет магистральных артерий, с умеренным риском; наличие атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет магистральных артерий, – с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако в данном исследовании гендерные особенности МФА не оценивались.

Связь между тяжестью коронарного атеросклероза и прогнозом изучена в многочисленных

исследованиях. По данным 6-летнего исследования Coronary Artery Surgery Study (CASS) [15] у больных ИБС смертность при однососудистом поражении коронарных артерий составляет 8%, двухсосудистом – 26%, трехсосудистом – 46%. Отличия в количестве смертельных осложнений в данной работе и исследования CASS, по-видимому, обусловлены разным сроком наблюдения за пациентами. Однако в исследовании CASS гендерные особенности не оценивались. По данным настоящего исследования наличие гемодинамически значимых стенозов в венечных артериях стирает различия между женщинами и мужчинами в годовом прогнозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные настоящего исследования позволили прийти к выводу о том, что изолированное поражение коронарного русла у больных с ИМпST – исключение. У женщин и мужчин МФА встречается с одинаковой частотой. Как у женщин, так и у мужчин в равной степени выявляются поражения двух и трех сосудистых бассейнов, причем увеличение возраста ассоциируется с увеличением процента поражения некоронарных сосудистых бассейнов. Однако среди пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами периферических артерий (< 50%) именно женский пол характеризуется большей вероятностью развития неблагоприятных событий в течение года после перенесенного ИМпST. При увеличении степени стеноза некоронарных сосудистых бассейнов гендерные различия в годовом прогнозе нивелируются. Данный факт можно объяснить особенностями развития атеросклеротического процесса у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда, воспаление и прогноз. Рос. кардиологический журн. 2003; 4: 95–7.
2. Аронов Д.А. Профилактика и лечение атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000: 411 с.
3. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Работников В.С. и др. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004: 286 с.
4. Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. Новосибирск: СО РАМН, 1997: 204 с.
5. Jager K.A. Noninvasive mapping of low limb arterial lesions. Jager K.A., PhillipsD. J., Martin L. R. Ultrasound Med Biol. 1985; 11: 515–21.
6. Hodis H.N., Mack W.J., La Bree L. et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med. 1998; 128(4): 262–9.
7. Spencer F.A., Lessard D., Doubeni C.et al. Treatment practices and outcomes of patients with established peripheral arterial disease hospitalized with acute myocardial infarction in a community setting. Am Heart J. 2007; 153(1): 140–6.
8. Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewlocki T.et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. Heart. 2004; 90(11): 1286–90.
9. Ohman E.M., Bhatt D.L., Steg P.G. et al. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry: an international, prospectional investigation in subject at risk for atherothrombotic events-study design. Am Heart J. 2006; 151(4): 1–10.
10. Poredos P., Jug B. The prevalence of peripheral arterial in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. Angiology. 2007; 58(3): 309–15.
11. Calvet D., Touzé E., Varenne O.et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: The PRECORIS Study. Circulation. 2010; 121(14): 1623–9.
12. Tavenov L., Karlson S., Lilja D. et al. High prevalence of coronary heart disease in patients with intermittent claudicating. A preliminary report. Acta Chir Scand. 1988; 15(7–8): 447–51.
13. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996; 348 (9038): 1329–39.
14. Belcaro G., Nicolaides A.N., Ramaswami G. et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). Atherosclerosis. 2001; 156: 379–87.
15. Ringqvist I., Fisher L.D., Mock M.et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). J Clin Invest. 1983; 71(6): 1854–66.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Цель исследования *– оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ингибитор АПФ (ИАПФ) или прямой ингибитор ренина алискирен, у женщин в постменопаузе с артериальной гипертонией (АГ) и различными типами ожирения.* ***Материалы и методы.*** *В исследование были включены 168 женщин с АГ и ожирением, находящихся в постменопаузе, из них 97 – с абдоминальным ожирением (АО) и 71 – с глютео-феморальным ожирением (ГФО). Пациентки с различными типами ожирения были рандомизированы на терапию ИАПФ спираприлом (квадроприл, Pliva/Teva) и диуретиком индапамид ретард (арифон ретард, Servier) или прямым ингибитором ренина алискиреном (расилез, Novartis) и индапамидом ретард. Продолжительность наблюдения составила 24 недели.* ***Результаты.*** *Комбинированная терапия, включающая ИАПФ, сопровождалась достижением целевых значений АД у 71,4% пациенток с АО и 84,4% – с ГФО, достоверным улучшением большинства параметров суточного профиля АД (СМАД), однако значимое снижение вариабельности АД днем и ночью, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД наблюдалось только у больных с ГФО. Терапия алискиреном и диуретиком обеспечивала достоверное достижение целевого уровня АД при АО и ГФО у 90,2% и 90,9% женщин соответственно, а также улучшение всех параметров СМАД независимо от типа ожирения. Кроме того, терапия алискиреном сопровождалась нормализацией СМАД у большинства женщин независимо от типа ожирения: у 73,2% женщин с АО и 72,7% – с ГФО (p < 0,05 в сравнении с исходным количеством).* ***Заключение.*** *Использование комбинации ИАПФ и диуретика обеспечивает оптимальный контроль АД у женщин в постменопаузе с АГ при наличии ГФО. Терапия, включающая алискирен, сопровождается достижением целевых значений АД у большинства пациенток с АО и ГФО, существенным улучшением основных показателей СМАД, достоверным увеличением числа лиц с физиологическим профилем АД независимо от типа ожирения.*

Ключевые слова: женщины, абдоминальное и глютео-феморальное ожирение, артериальная гипертония, артериальное давление, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, постменопауза, суточное мониторирование артериального давления, суточный профиль артериального давления, скорость утреннего подъема, индекс нагрузки давлением.

The purpose of the study *– Evaluation of combined antihypertensive therapy, including inhibitor angiotensin converting enzyme inhibitors, or direct renin inhibitor aliskiren, in postmenopausal women with arterial hypertension (AH) and different types of obesity.* ***Materials and methods.*** *The study included 168 women with hypertension and obesity, are postmenopause, including 97 – and abdominal obesity (AO) and 71 – to glyuteo-femoral obesity (GFO). Patients with different types of obesity were randomized to ACEI spirapril (quadropril, Pliva/Teva) and the diuretic indapamide retard (arifon retard, Servier) or direct renin inhibitor aliskiren (rasilez, Novartis) and indapamide retard. Follow-up of patients was 24 weeks.* ***Results.*** *Combination therapy, including angiotensin-converting enzyme was accompanied by reaching target BP in 71.4% of patients with abdominal obesity and 84.4% – with glyuteo femoral obesity, significant improvement in most of the parameters of the daily blood pressure profile, but a significant reduction in blood pressure variability during the day and at night, and the rate of morning rise in systolic and diastolic blood pressure were observed only in patients with GFO. Aliskiren and the diuretic therapy provided significant target levels of blood pressure in the abdominal and glyuteo-femoral obesity in 90.2% and 90.9% of women, respectively, and improved all parameters of daily monitoring of blood pressure regardless of the type of obesity. In addition, the therapy of aliskiren accompanied by normalization of circadian blood pressure in most women, regardless of the type of obesity: 73.2% in women with AS and 72.7% – with HFOs (p <0.05 compared with baseline).* ***Conclusion.*** *Using a combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a diuretic provides optimal control of blood pressure in postmenopausal women with hypertension in the presence of GFO. Therapy, including aliskiren, is accompanied by the achievement of target levels of blood pressure in most patients with abdominal obesity and GFO, a significant improvement in the main indicators of ambulatory blood pressure monitoring, significant increase in the number of individuals with the physiological profile of blood pressure regardless of the type of obesity.*

Key words: women, abdominal and glyuteo-femoral obesity, hypertension, blood pressure, direct renin inhibitor, an angiotensin converting enzyme inhibitor, postmenopausal, ambulatory blood pressure monitoring, circadian blood pressure profile, the rate of morning rise, the index of pressure load.

В.В.Скибицкий,
С.В.Скибицкая,
А.В.Фендрикова
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Фендрикова Александра Вадимовна,
к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Адрес: 350063, Краснодар, ул. Седина, 4
Тел.: *(861) 257-06-96*
e-mail: *alexandra2310@rambler.ru*

Данные эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют, что во всем мире число лиц, имеющих сочетание ожирения и артериальной гипертонии (АГ), катастрофически растет [1]. Вместе с тем хорошо известен факт достаточно частого сосуществования ожирения и АГ у женщин старше 50 лет, то есть в период менопаузы [2,3]. Такое сочетание не только вносит весомый вклад в развитие кардиоваскулярных заболеваний и осложнений, ухудшение прогноза, но и может существенно затруднять антигипертензивную терапию у пациенток в менопаузе с АГ и ожирением.

Как правило, препаратами первого ряда у данной категории больных являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), что связано с их выраженным антигипертензивным, органопротективным эффектами, а

также метаболической нейтральностью и доказанной эффективностью в отношении улучшения прогноза у широкого спектра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ожирением. В то же время результаты антигипертензивной терапии при использовании различных представителей блокаторов РАС не всегда однозначны. Кроме того, до конца не ясно, зависит ли антигипертензивный эффект препаратов, и в частности ингибиторов АПФ (ИАПФ), от типа ожирения – абдоминальное или глютео-феморальное, которое часто регистрируется у женщин с АГ в ранней постменопаузе. Еще менее изучена эффективность применения прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена при различных типах ожирения, в том числе в сравнении с ингибиторами АПФ, которые, как и алискирен, часто используются в клинической практике в комбинации с тиазидными (или тиазидоподобными) диуретиками.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка антигипертензивной эффективности комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ИАПФ или алискирен, у женщин в постменопаузе с АГ и различными типами ожирения (абдоминальным и глютео-феморальным).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования

Обследование проводилось на клинических базах кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета.

Участники исследования

Критериями включения пациенток в исследование являлись:

- артериальная гипертония (гипертоническая болезнь) 2 степени;
- ожирение 1 и 2 степени абдоминального и глютео-феморального типов;
- отсутствие достижения целевого уровня артериального давления (АД) на фоне предшествующей (2–3 месяца) антигипертензивной терапии;
- период постменопаузы до 5 лет;
- наличие информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

В исследование не включались пациентки, имевшие хотя бы один из критериев исключения: манифестные формы ИБС; перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 месяцев; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет I и II типов; заболевания щитовидной железы; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

Артериальная гипертония 2 степени (гипертоническая болезнь) диагностировалась в соответствии с критериями ВНОК (2008 г) [4]. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, УЗИ почек, щитовидной железы, рентгенографии и др.).

Диагностика ожирения основывалась на критериях ВОЗ (1997 г) с учетом показателей индекса массы тела (ИМТ), а также определения окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса ОТ/ОБ.

Ожирение 1 степени устанавливали при ИМТ 30,0–34,9 кг/м^2, 2 степени – при 35,0–39,9 кг/м^2. Абдоминальный тип ожирения (АО) диагностировался при ОТ > 80 см и ОТ/ОБ ⩾ 0,85; глютео-феморальный (ГФО) – при ОТ/ОБ < 0,85.

Таким образом, в исследование были включены 168 женщин с АГ и ожирением, находящихся в постменопаузе, которые на основании антропометрического обследования были разделены на две категории в зависимости от типа ожирения: 97 пациенток с абдоминальным ожирением (АО) и 71 – с глютео-феморальным ожирением (ГФО).

Характеристика исследования

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Рандомизация в группы лечения проводилась методом «конвертов».

Дизайн представлен на *рисунке 1.*

Для сравнительной оценки эффективности 2 вариантов комбинированной антигипертензивной терапии обе категории женщин (с АО и ГФО) с неконтролируемой АГ были распределены на 2 группы лечения:

1. комбинация ИАПФ спираприла (квадроприл, Pliva/Teva) в стартовой суточной дозе 3 мг и диуретика индапамида ретард (арифон ретард, Servier) в суточной дозе 1,5 мг;
2. комбинация прямого ингибитора ренина алискирена (расилез, Novartis) в стартовой суточной дозе 150 мг и индапамида ретард в суточной дозе 1,5 мг.

Через 4 недели терапии пациенток, достигших целевого уровня АД (14 женщин с АО и 6 с ГФО), выводили из исследования и не включали в последующий анализ по оценке антигипертензивного эффекта при более длительном, 24-недельном, лечении.

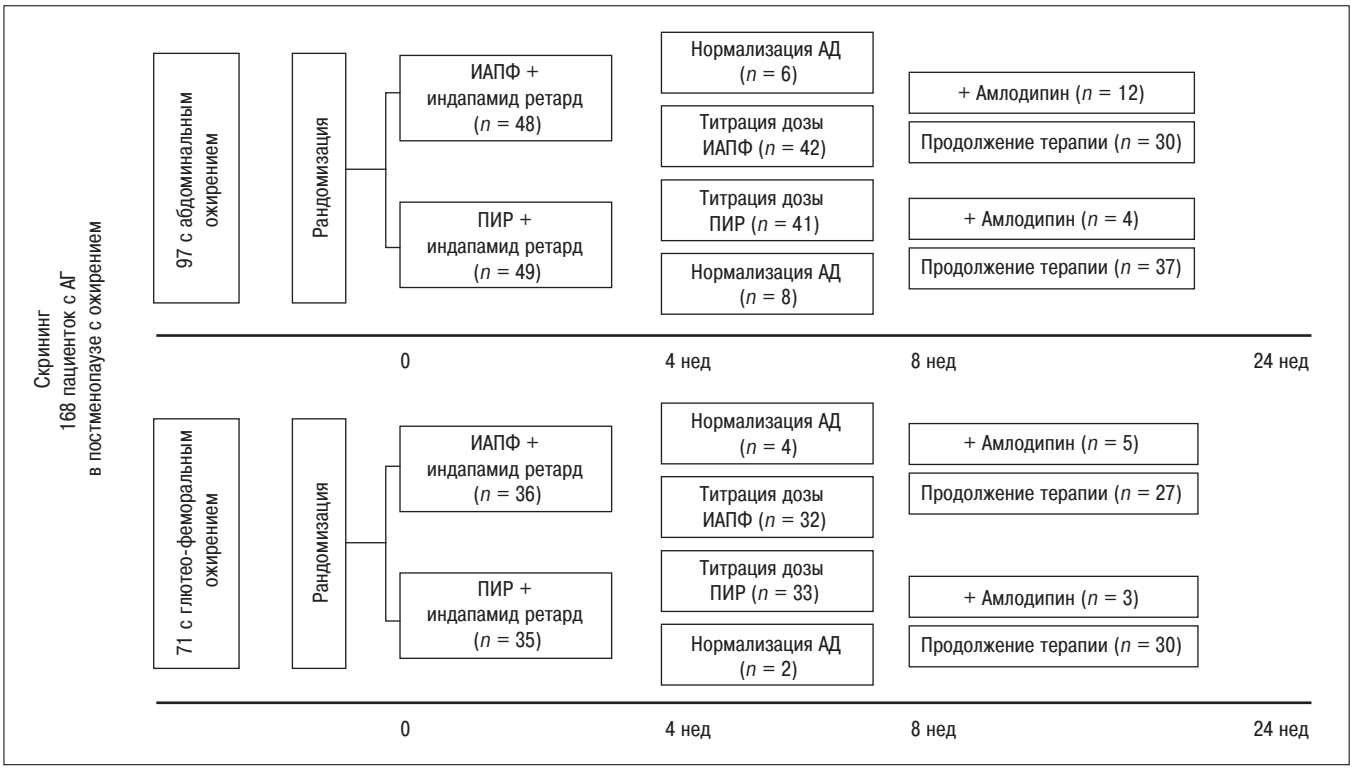


Рисунок 1. Дизайн исследования

У оставшихся 83 женщин с АО и 65 с ГФО, у которых через 4 недели лечения наблюдалось снижение АД, но без достижения целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.), стартовые дозы блокаторов РАС увеличивали: спираприла до 6 мг/сут, алискирена до 300 мг/сут.

Еще через 4 недели (8 недель от начала лечения) в случаях недостижения целевого уровня АД (у 11 женщин с АО и у 5 с ГФО) к проводимой терапии добавлялся третий антигипертензивный препарат – дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин (тенокс, KRKA) в дозе 5 мг/сут с последующей промежуточной оценкой эффективности лечения через 4 недели.

Всем включенным в исследование пациенткам исходно и через 6 месяцев терапии проводилось общеклиническое исследование (в том числе определение индекса массы тела и окружности талии), суточное мониторирование АД (Tonoprt V, Германия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 30 минут в дневные и 60 минут в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени (ИВ) артериальной гипертонии, суточный индекс (СИ), величину утреннего подъема (ВУП) и скорость утреннего подъема (СУП) АД. С учетом величины СИ выделялись 4 типа суточных кривых АД: dipper, non-dipper, over-dipper и nigth-peaker.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США), применялись методы параметрической статистики. Статистические данные в работе представлены в виде M ± m. Множественные сопоставления проводились между качественными признаками по критерию χ^2 с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика включенных в исследование женщин представлена в *таблице 1*, из которой следует, что по основным изученным клинико-анамнестическим и физиологическим параметрам сформированные группы статистически значимо между собой не различались.

Эффективность лечения по данным офисного АД

Применение стартовой дозы ИАПФ в составе двухкомпонентной комбинированной терапии способствовало достижению целевых значений АД у 6 (12,5%) пациенток с АО и 4 (11,1%) – с ГФО. Комбинация алискирена в дозе 150 мг/сут и индапамида ретард обеспечивала снижение АД до целевого уровня у 8 (16,3%) женщин с АО и 2 (5,7%) – с ГФО. В соответствии с протоколом исследования данная категория женщин исключалась из после-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ с различными типами ожирения до начала комбинированной антигипертензивной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Абдоминальное ожирение ожирение		Глютео-феморальное ожирение	
	1 группа n = 48	2 группа n = 49	3 группа n = 36	4 группа n = 35
Возраст, годы	54,8 ± 3,2	55,2 ± 3,4	55,7 ± 4,1	54,1 ± 3,9
ИМТ, кг/м^2	33,2 ± 1,4	34,1 ± 1,2	32,9 ± 1,1	33,2 ± 1,3
ОТ/ОБ	0,94 ± 0,04	0,96 ± 0,05	0,81 ± 0,03	0,82 ± 0,02
ЧСС, уд/мин.	72,2 ± 5,1	73,2 ± 4,3	69,8 ± 6,1	74,5 ± 4,4
САД, мм рт.ст.	166,1 ± 4,1	168,2 ± 2,3	165,3 ± 3,5	167,4 ± 5,3
ДАД, мм рт.ст.	101,3 ± 3,4	103,4 ± 2,8	100,5 ± 2,6	102,5 ± 3,3
Степень ожирения 1-я, абс. (%) 2-я, абс. (%)	 31 (64,6%) 17 (35,4%)	 30 (61,2%) 19 (38,8%)	 23 (63,9%) 13 (36,1%)	 24 (68,5%) 11 (31,5%)
Длительность АГ, годы	3,8 ± 1,9	4,0 ± 2,3	5,7 ± 2,8	5,3 ± 3,0
Длительность менопаузы, месяцы	28,5 ± 6,4	30,6 ± 5,9	26,8 ± 7,2	27,9 ± 6,1

Примечание. ЧСС – число сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертония. * – наличие достоверности различий в группах.

дующего анализа. Остальным пациенткам дозы блокаторов РАС были удвоены.

Через 4 недели лечения с использованием максимальной дозы спираприла целевого уровня АД достигли 30 из 42 (71,4%) женщин с АО и 27 из 32 (84,4%) с ГФО, а применение максимальной дозы ПИР привело к достижению целевого уровня АД у 37 из 41 (90,2%) женщин с АО и 30 из 33 (90,9%) с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция.

Влияние терапии на показатели суточного мониторирования АД

Через 6 месяцев терапии во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей суточного профиля АД (СМАД).

Как следует из данных *таблицы 2*, через 24 недели применения ИАПФ и диуретика у пациенток с АО и ГФО достоверно снижались не только среднесуточные, дневные и ночные САД и ДАД, но и параметры «нагрузки давлением» (ИВ САД и ИВ ДАД), а также величина утреннего подъема АД. Вместе с тем статистически значимое снижение вариабельности АД в дневные и ночные часы, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД на фоне терапии с использованием спираприла наблюдалось только у пациенток с ГФО, но не с АО (см. *таблицу 2*).

Кроме того, сравнительный анализ динамики основных показателей СМАД у больных с разными типами ожирения показал, что комбинированная терапия ингибитором АПФ и тиазидоподобным диуретиком более эффективна при ГФО, так как сопровождалась достоверно более выраженным снижением ИВ САД и ДАД днем, вариабельности АД днем и ночью, а также уменьшением времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД ($p < 0,05$).

В процессе комбинированной антигипертензивной терапии спираприлом и индапамидом-ретард при обоих типах ожирения произошло заметное увеличение количества женщин с нормальным суточным профилем АД – тип dipper и уменьшение числа женщин с патологическими типами суточного профиля АД. Важно, что позитивные изменения структуры суточного профиля АД у женщин с ГФО были выражены более отчетливо, чем при АО (*рисунок 2*). Так, в группе пациенток с ГФО при лечении отмечалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества женщин с профилем over-dipper, и исчезновение людей с типом nigth-peaker В то же время в группе пациенток с АО количество женщин с типами over-dipper и nigth-peaker осталось прежним при данном варианте лечения.

Таким образом, использование в течение 24 недель у женщин с АГ и ожирением комбинации ИАПФ спираприла и диуретика индапамида ретард обеспечивает значимый совокупный антигипертензивный эффект (достижение целевого уровня АД, улучшение показателей СМАД), выраженный, однако, несколько в меньшей мере при АО.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у женщин при комбинированной антигипертензивной терапии ИАПФ и диуретиком в течение 24 недель в зависимости от типа ожирения ($M \pm m$)

Тип ожирения	Абдоминальный				Глютео-феморальный			
Показатель	До лечения (n = 42)	После лечения (n = 42)	Δ%	*P*	До лечения (n = 32)	После лечения (n = 32)	Δ%	*P*
	Среднесуточные значения показателей							
$САД_{24}$, мм рт.ст.	166,9 ± 4,4	130,1 ± 4,1	−22,1	0,001	167,2 ± 5,2	130,4 ± 6,2	−22,0	0,0001
$ДАД_{24}$, мм рт.ст.	102,1 ± 3,9	83,2 ± 2,9	−18,5	0,001	101,8 ± 2,7	80,1 ± 4,0	−21,3	0,0001
	Дневные значения показателей							
САДд, мм рт.ст.	167,4 ± 3,8	134,1 ± 3,2	−19,9	0,001	162,8 ± 5,6	127,9 ± 6,	−21,4	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	100,6 ± 4,1	82,9 ± 3,9	−17,6	0,001	99,1 ± 3,7	79,3 ± 4,1	−20,0	0,0001
ИВ САДд,%	76,3 ± 5,8	59,2 ± 4,1	−22,4	0,018	73,9 ± 6,0	45,4 ± 4,1	−38,6	0,0001
ИВ ДАДд,%	68,2 ± 5,3	54,7 ± 4,1	−19,8	0,047	64,7 ± 5,1	36,4 ± 3,2	−43,7	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	25,0 ± 3,9	22,5 ± 3,7	−10,0	нд	17,0 ± 2,1	10,4 ± 1,3	−38,8	0,01
ВарДАДд, мм рт.ст.	22,7 ± 2,8	20,7 ± 2,9	−8,9	нд	16,7 ± 2,4	10,6 ± 1,2	−36,5	0,026
	Ночные значения показателей							
САДн, мм рт.ст.	155,1 ± 6,3	122,6 ± 3,5	−20,9	0,001	141,2 ± 4,3	119,2 ± 3,0	−16,0	0,0001
ДАДн, мм рт.ст.	95,4 ± 5,8	78,4 ± 2,9	−18,7	0,001	88,2 ± 3,0	72,1 ± 3,1	−18,3	0,0001
ИВ САДн,%	71,8 ± 5,3	58,2 ± 3,1	−18,9	0,03	48,5 ± 3,9	34,7 ± 3,2	−28,5	0,008
ИВ ДАДн,%	66,0 ± 3,9	54,8 ± 2,8	−17,0	0,022	47,3 ± 4,8	35,1 ± 2,9	−26,0	0,035
ВарСАДн, мм рт.ст.	21,5 ± 3,8	19,8 ± 2,4	−7,9	нд	16,8 ± 1,6	13,1 ± 0,9	−22,0	0,048
ВарДАДн, мм рт.ст.	18,9 ± 3,6	17,1 ± 2,1	−9,5	нд	13,8 ± 0,8	11,6 ± 0,7	−23,2	0,043
ВУП САД, мм рт.ст.	44,8 ± 2,4	37,7 ± 1,9	−15,8	0,023	31,8 ± 3,9	21,2 ± 2,0	−33,3	0,019
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38,1 ± 2,1	32,6 ± 1,6	−14,4	0,04	141,2 ± 4,3	119,2 ± 3,0	−16,0	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	22,1 ± 2,3	19,5 ± 2,4	−11,8	нд	88,2 ± 3,0	72,1 ± 3,1	−18,3	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	21,3 ± 2,0	19,2 ± 1,9	−9,9	нд	48,5 ± 3,9	34,7 ± 3,2	−28,5	0,008

Примечание: здесь и далее: Δ%– разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения;
Р – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения

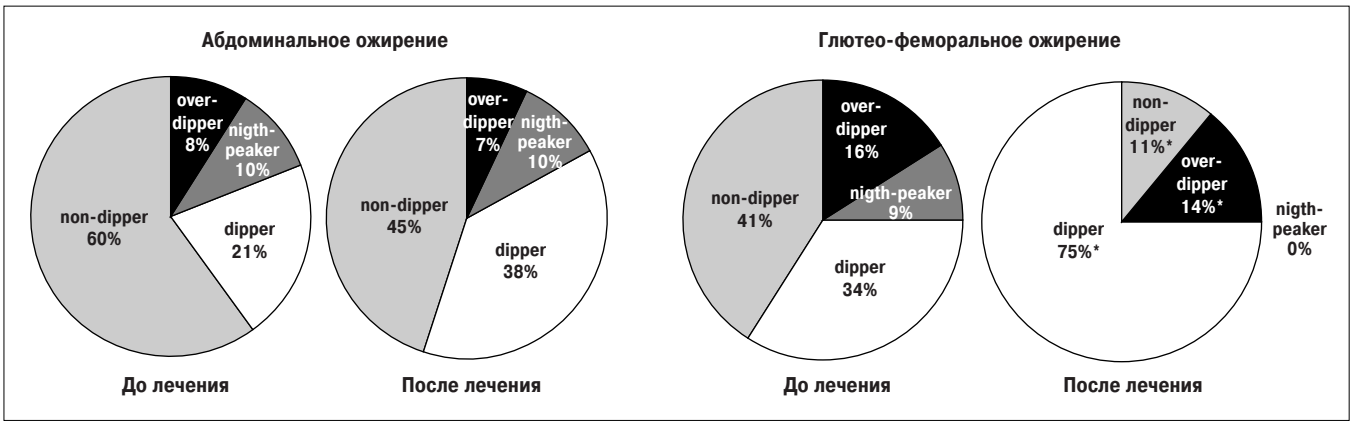


Рисунок 2. Изменение суточного профиля АД при терапии комбинацией ИАПФ и диуретика в течение 24 недель в зависимости от типа ожирения.

Примечание. * – наличие достоверного ($p < 0,05$) различия показателей до и через 24 недели лечения.

В группах пациенток, получавших комбинацию алискирена и индапамида ретард, также отмечалось существенное улучшение основных параметров АД в течение суток, как при АО, так и ГФО (*таблица 3*). Через 24 недели лечения независимо от типа ожирения наблюдалось достоверное сни-

Таблица 3

Динамика показателей СМАД у женщин при комбинированной антигипертензивной терапии прямым ингибитором ренина и диуретиком в течение 24 недель в зависимости от типа ожирения ($M \pm m$)

Тип ожирения	Абдоминальный				Глютео-феморальный			
Показатель	До лечения (n = 42)	После лечения (n = 42)	Δ%	P	До лечения (n = 32)	После лечения (n = 32)	Δ%	P
	Среднесуточные значения показателей							
$САД_{24}$, мм рт.ст.	168,1 ± 3,4	122,2 ± 3,2	−27,3	0,0001	165,8 ± 4,1	122,3 ± 4,9	−26,3	0,0001
$ДАД_{24}$, мм рт.ст.	103,8 ± 3,0	81,2 ± 3,5	−21,8	0,0001	102,9 ± 2,1	80,9 ± 5,0	−21,4	0,0001
	Дневные значения показателей							
САДд, мм рт.ст.	166,5 ± 5,1	123,0 ± 4,1	−26,1	0,0001	164,3 ± 4,4	124,8 ± 5,7	−24,0	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	103,6 ± 3,9	82,0 ± 3,2	−20,9	0,0001	100,2 ± 2,6	81,8 ± 3,1	−18,4	0,0001
ИВ САДд, %	78,8 ± 3,7	45,7 ± 3,9	−42,0	0,0001	75,3 ± 5,1	42,1 ± 3,8	−44,1	0,0001
ИВ ДАДд, %	71,0 ± 4,4	38,1 ± 4,1	−46,3	0,0001	66,0 ± 4,3	35,2 ± 3,2	−46,7	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	26,3 ± 3,7	15,4 ± 1,8	−41,5	0,01	17,9 ± 2,2	10,2 ± 1,3	−43,0	0,004
ВарДАДд, мм рт.ст.	24,5 ± 1,9	13,8 ± 1,5	−43,7	0,0001	17,0 ± 2,8	9,9 ± 1,0	−41,8	0,02
	Ночные значения показателей							
САДн, мм рт.ст.	156,8 ± 5,0	121,4 ± 3,0	−22,6	0,0001	143,8 ± 3,3	122,9 ± 5,1	−14,6	0,001
ДАДн, мм рт.ст.	96,1 ± 4,3	79,9 ± 2,2	−16,9	0,001	92,8 ± 3,3	78,8 ± 2,9	−15,1	0,002
ИВ САДн, %	74,9 ± 4,4	39,2 ± 4,2	−47,7	0,0001	51,9 ± 4,1	26,5 ± 2,8	−48,9	0,0001
ИВ ДАДн, %	65,1 ± 4,0	34,4 ± 4,8	−47,5	0,0001	48,1 ± 5,0	23,8 ± 2,3	−50,5	0,0001
ВарСАДн, мм рт.ст.	23,8 ± 1,9	12,0 ± 1,6	−49,6	0,0001	16,9 ± 2,4	9,7 ± 1,2	−42,6	0,009
ВарДАДн, мм рт.ст.	21,0 ± 2,1	11,2 ± 1,4	−41,9	0,0001	14,3 ± 2,1	8,9 ± 1,1	−37,8	0,026
ВУП САД, мм рт.ст.	46,5 ± 2,2	39,4 ± 1,8	−36,8	0,015	33,4 ± 2,7	19,8 ± 2,2	−40,7	0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38,5 ± 3,4	22,7 ± 2,6	−41,0	0,0001	29,5 ± 2,9	17,1 ± 2,1	−42,0	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	24,8 ± 1,9	13,1 ± 1,2	−47,2	0,0001	16,9 ± 1,2	9,0 ± 0,9	−46,7	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	22,1 ± 2,1	12,8 ± 1,1	−42,1	0,0001	14,9 ± 1,3	8,8 ± 0,7	−40,9	0,0001

жение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД на 15–27% ($p < 0,05$), уменьшение показателей «нагрузки давлением» в течение суток. Кроме того, имело место достаточно выраженное и статистически значимое уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД, как у женщин с АО, так и ГФО (см. *таблицу 3*).

Важным представляется и то, что при сопоставлении в обеих группах больных степени уменьшения патологически повышенных основных показателей СМАД не было обнаружено достоверных межгрупповых различий, то есть степень положительных изменений СМАД на фоне терапии алискиреном с диуретиком не зависела от типа ожирения и регистрировалась практически в равной мере, как при АО, так и ГФО.

Использование комбинации прямого ингибитора ренина и диуретика привело к существенному изменению соотношения доли женщин с патологическими и физиологическим типами суточного профиля АД в пользу последнего (*рисунок 3*).

Так, через 24 недели лечения как при АО, так и ГФО доля лиц с адекватным ночным снижением АД достоверно увеличилась При этом количество женщин с патологическим типом суточного профиля АД non-dipper статически значимо уменьшилось в 3 раза при обоих типах ожирения. Частота встречаемости профилей АД over-dipper и nigth-peaker в обеих группах существенно не изменилась.

Таким образом, использование комбинации прямого ингибитора ренина алискирена и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард приводит как при АО, так и ГФО, к выраженным позитивным изменениям основных показателей СМАД, а также структуры распределения патологических и физиологического вариантов суточного профиля АД, способствуя нормализации циркадного ритма АД у большинства пациенток независимо от типа ожирения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи

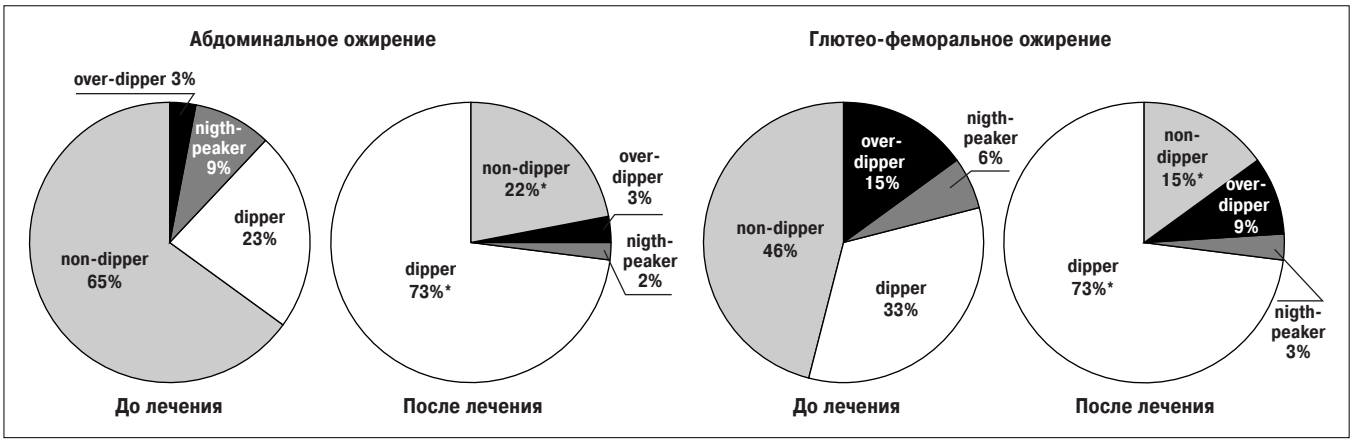


Рисунок 3. Изменение суточного профиля АД при терапии комбинацией прямого ингибитора ренина и диуретика в течение 24 недель в зависимости от типа ожирения.

Примечание. * – наличие достоверного ($p < 0,05$) различия показателей до и через 24 недели лечения.

АГ и ожирения, как глютео-феморального, так и абдоминального [5, 6]. Вместе с тем, нельзя не учитывать, что у женщин с АГ и ожирением чаще, чем у мужчин, встречается абдоминальный тип распределения жировой ткани, особенно в возрастной категории старше 50 лет, то есть в период наступления менопаузы и сопутствующей ей гипоэстрогении [7, 8]. Известно, что основными механизмами повышения АД при ожирении являются избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, а также чрезмерная задержка натрия и жидкости в организме [9]. В этой связи при ожирении необходима комбинированная антигипертензивная терапия, основным компонентом которой, тем не менее, являются блокаторы РАС. Эффективность ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ и ожирением показана во многих исследованиях [10–12], а возможность применения прямого ингибитора ренина у данной категории больных изучается [13, 14]. Вместе с тем результативность дифференцированного подхода к применению блокаторов РАС в лечении АГ с учетом типа ожирения практически не исследована.

В нашем исследовании была предпринята попытка оценить эффективность двух вариантов комбинированной терапии, включающих диуретик с ингибитором АПФ или прямым ингибитором ренина, у пациенток с АГ и различными типами ожирения – абдоминальным и глютео-феморальным.

Результаты сравнительного исследования показали достаточно высокую эффективность как ИАПФ, так и ПИР в составе бинарных комбинаций по достижению целевого уровня АД у женщин с АО и ГФО. Вместе с тем через 8 недель лечения максимальными дозами препаратов (спираприл 6 мг/сут, алискирен 300 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг/сут) количество пациенток с АО, достигших целевого уровня АД на фоне терапии ИАПФ, оказалось на 13% меньшим, чем у женщин с ГФО (71,4% против 84,4% соответственно). В то же время применение в составе комбинации алискирена обеспечивало одинаковую частоту достижения целевого уровня АД как при АО (у 90,2% больных), так и ГФО (90,9% пациенток).

Анализ результатов СМАД показал более значимую эффективность комбинации спираприла и индапамида ретард у пациенток с ГФО, чем при наличии АО. Вместе с тем терапия, включавшая прямой ингибитор ренина, обеспечивала сопоставимые по выраженности позитивные изменения всех показателей СМАД независимо от типа ожирения. Важно и то, что именно комбинация алискирена и индапамида ретард, в отличие от комбинации спираприла с диуретиком, способствовала позитивным изменениям соотношения числа пациенток с физиологическим и патологическими профилями АД независимо от типа ожирения.

Возможно, объяснение данному факту следует искать в механизмах формирования АГ при наличии именно абдоминального ожирения, как прогностически более неблагоприятного, чем глютео-феморальное перераспределение жировой ткани. Хорошо известно, что основная функция подкожно-жировой клетчатки – накопление энергии в виде триглицеридов, а также липогенез и липолиз. В свою очередь висцеральный жир в настоящее время рассматривается не только как «хранилище энергетических запасов» организма, но и как гормонально активную ткань. Адипоциты висцерального жира продуцируют значительное количество гормонов, цитокинов и других биологически активных

соединений, участвующих в липидном, углеводном обменах, воспалении, коагуляции и др. [15, 16]. Вместе с тем, согласно результатам исследований последних лет, адипоциты играют существенную роль в активации РАС: в них продуцируются значительные количества ангиотензиногена, повышена активность ангиотензинпревращающего фермента [17], увеличена концентрация ангиотензина II, а также экспрессия AT_I рецепторов [18]. Возможно, с подавлением активности этих механизмов в определенной мере связана достаточно высокая антигипертензивная эффективность в нашем исследовании ИАПФ у пациенток с ожирением, в частности абдоминальным. В то же время применение прямого ингибитора ренина как у пациенток с ГФО, так и с АО сопровождалось несколько большей частотой достижения целевого уровня АД и значимыми позитивными изменениями всех изученных показателей СМАД. Вероятно, это обусловлено тем, что в адипоцитах имеются рецепторы к ренину [19], существенно повышено содержание ренина и белка, связывающего ренин [18, 20]. Кроме того, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют, что алискирен способен проникать непосредственно в жировую ткань и накапливаться в ней, обеспечивая тем самым локальное подавление активности ренина и блокаду рениновых рецепторов [21]. Следовательно, на фоне терапии алискиреном можно ожидать обеспечение более значимой блокады чрезмерно активированной тканевой РАС, в том числе и в абдоминальном жире как гормонально активной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у женщин с АГ в постменопаузе использование комбинации ИАПФ и тиазидоподобного диуретика обеспечивает оптимальный контроль АД у женщин с ГФО, тогда как при АО такая терапия менее эффективна. В то же время комбинированная терапия, включающая прямой ингибитор ренина алискирен, сопровождается не только достижением целевых значений АД у подавляющего большинства пациенток с АО и ГФО, но и существенным улучшением основных показателей СМАД, достоверным увеличением числа лиц с нормализовавшимся профилем АД независимо от типа ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bramlage P., Pittrow D., Wittchen H.U. et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. Am J Hypertens. 2004; 17(10): 904–10.
2. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: МИА, 2001; 685 с.
3. 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; 2 (3): 21–8.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6): Приложение 2.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 3: 32–7.
7. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса. Российский кардиологический журнал. 2006; 6: 24–8.
8. Rosano G.M., Vitale C., Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. Climacteric. 2006; 9 (Suppl.1): 19–27.
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. Проблемы женского здоровья. 2008; 4 (3): 23–33.
10. Reisin E., Weir M., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension 1997; 30(1): 2140–5.
11. 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.
12. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. от имени исследовательской группы «ЭКО». Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертонией (ЭКО). Артериальная гипертензия. 2003; 9(6): 3–6.
13. Schmieder R.E., Philipp T., Guerediaga J. et al. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. J Hypertens. 2009; 27(7): 1493–501.
14. Jordan J., Boye S.W., Breton S.L. et al. Antihypertensive treatment in patients with class 3 obesity. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012; 3(3): 93–8.
15. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J. 2008; 29(24): 2959–71.

16. Chu N.F., Spiegelman D., Hotamisligil G.S., et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. Atheroslerosis. 2001; 157(2): 495–503.
17. Gorzelniak K., Engeli S., Janke J. et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. J Hypertens. 2002; 20(2): 965–73.
18. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev. 2006; 86(3): 747–803.
19. Achard V., Boullu-Ciocca S., Desbriere R. et al. Renin receptor expression in human adipose tissue. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007; 292(1): 274–82.
20. Karlsson C., Lindell K., Ottosson M. et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(11): 3925–9.
21. Boschmann M., Nussberger J., Engeli S. et al. Aliskiren penetrates adipose and skeletal muscle tissue and reduces renin-angiotensin system activity in obese hypertensive patients. J Hypertens. 2012; 30(3): 561–6.

Подписка на журнал «Проблемы женского здоровья»

На журнал Вы можете подписаться в любом почтовом отделении России по каталогу «Роспечать» Индекс издания 33166.

Подписку через редакцию можно оформить с любого номера.

Стоимость подписки на годовой комплект:
для физ. лиц – 600 рублей.
для юр. лиц – 1 200 рублей.
На полугодовой комплект:
для физ. лиц – 300 рублей.
для юр. лиц – 600 рублей.

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: stv-medicoms@yandex.ru или по факсу: (499) 978-1676

Для выставления счета юридическим лицам необходимо прислать заявку по e-maiL: stv-medicoms@yandex.ru или по факсу: (499) 978-1676.
В заявке необходимо указать реквизиты организации, период подписки, контактный телефон, e-mail, ответственное лицо.

Извещение

Форма № ПД-4

СБЕРБАНК РОССИИ
Основан в 1841 году

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 7 1 6

«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.

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

Кассир

ООО «Медиком»
(наименование получателя платежа)

7 7 0 1 8 7 6 6 8 8 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 9 0 0 0 0 0 0 7 3 1 1 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 0 4 4 5 2 5 7 1 6

Номер корр./счет банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 7 1 6

«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.

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

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЙ СТАТУС И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Рак молочной железы (РМЖ) – самая частая опухоль у женщин, особенно старше 50 лет. Ежегодно от этого заболевания умирают около 500 тыс. женщин, что составляет более 15% всех случаев смерти от рака. Необходимо осуществлять дальнейший поиск новых подходов к диагностике РМЖ. ***Цель исследования*** *– оценить особенности морфологического роста РМЖ и его некоторых иммуногистохимических параметров в зависимости от конституционально-наследственных фенотипических особенностей пациенток.* ***Материал и методы.*** *В исследование включено 148 трудоспособных женщин с верифицированным РМЖ, находившихся на лечении в химиотерапевтическом отделении Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера, которые разделены на три группы с учетом выраженности стигм дизэмбриогенеза. Возраст от 32 до 54 лет. Проводился фенотипический анализ, комплексное специальное обследование, оперативное лечение с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.* ***Результаты.*** *Результаты морфологического исследования показали наличие определенной зависимости существования различных форм РМЖ от проявлений фенотипа. В группе пациенток с признаками неспецифических наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) инвазивные типы рака – инфильтративный протоковый и инфильтративный дольковый – встречались чаще, а некоторые неинвазивные формы, напротив, реже, чем у женщин с нормальным фенотипом. Отличия зарегистрированы также по таким биологическим параметрам, как гормонопозитивность опухоли и выраженность маркеров пролиферативной активности HER-2/neu и Ki-67.* ***Заключение.*** *Среди женщин трудоспособного возраста, имеющих признаки ННСТ, чаще встречаются более неблагоприятные формы РМЖ по сравнению с пациентками-носительницами неизмененного фенотипа.*

Ключевые слова: : рак молочной железы, нарушения соединительной ткани, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, маркер амплификации онкогенов HER-2/neu, маркер пролиферации антигена Ki-67.

Cancer of mammary gland – the most frequently tumor in women, especially those older than 50 years. Annually from the disease kills about 500 thousand women, accounting for more than 15% of all cancer deaths. Necessary to carry out the search for new approaches to the diagnosis of breast cancer. ***The purpose of the study*** *– to evaluate the morphological features of the growth of breast cancer and some immunohistochemical parameters depending on the constitutionally – hereditary phenotypic characteristics of patients.* ***Materials and methods.*** *A total of 148 working-age women with established breast cancer treated at the Department of chemotherapeutic Stavropol Clinical Oncology Center, which are divided into three groups according to the severity of stigmas. Age 32 to 54. Phenotypic analysis was performed, complete a special examination, surgery followed by histological and immunohistochemical study.* ***Results.*** *The results of morphological studies have shown a definite relationship to the different forms of breast cancer phenotype manifestations. In the group of patients with non-specific signs of inherited disorders of connective tissue, invasive cancers – infiltrative ductal and lobular infiltrative – were more frequently, and some form of non-invasive, however, less likely than women with a normal phenotype. Differences also recorded on biological parameters such as hormone positive tumors and expression of markers of proliferative activity HER-2/neu and Ki-67.* ***Conclusion.*** *Among women of working age with signs of inherited disorders of connective tissue, more common forms of breast cancer, more severe compared with the patients – carriers of the unchanged phenotype.*

Key words: breast cancer, connective tissue disorders, estrogen receptor, progesterone receptor, marker amplification of oncogenes HER-2/neu, proliferation marker antigen Ki-67.

М.Е.Евсевьева[1], В.А.Ерёмин[1], Т.В.Ященко[2], К.В.Хурцев[2], А.Б.Минаев[3]

[1] ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава России;
[2] ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»;
[3] МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя»

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Евсевьева Мария Евгеньевна, *д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии СтГМУ, руководитель Центра студенческого здоровья*
Адрес: *355017, Ставрополь, ул. Мира, 310*
тел.: (8652) 56-09-05
e-mail: evsevieva@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться основной причиной смерти женщин трудоспособного возраста [1], что предопределяет актуальность проведения дальнейшего поиска новых подходов к выявлению указанной патологии с учетом активного возраста [2]. Кроме попыток достичь максимума с помощью уже известных диагностических технологий [3, 4, 5], весьма перспективным представляется исследование с диагностических позиций факторов, не изученных до сих пор в маммологии. Поэтому оценка фенотипа женщин, страдающих РМЖ, и выяснение возможного влияния соединительнотканной недостаточности на проявления РМЖ представляется весьма своевременной и актуальной. В отношении упомянутых наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в терапевтической и кардиологической литературе весьма распространен на сегодняшний день термин дисплазии СТ [6, 7]. Установлено также, что возрастные изменения могут накладывать отпечаток на фенотипические проявления ННСТ и затруднять их выявляемость у лиц преклонного возраста [8], поэтому корректные результаты можно получить у активного контингента. Обсуждаемые изменения СТ достаточно широко распространены в

современной популяции по причине постоянно растущей нагрузки на генетический аппарат человека со стороны агрессивной окружающей среды [9]. Причем среди этих факторов, негативно воздействующих на СТ статус, присутствуют те, которые традиционно относят к канцерогенам [10]. Доказана также ассоциированность ННСТ с развитием различных внутренних заболеваний по причине наличия разнообразных предрасполагающих патогенетических влияний – от различных вариантов иммунодефицита до нарушений нервно-психической сферы с развитием тревожно-депрессивных и других изменений личности [8, 7, 11]. Однако возможная взаимосвязь недостаточности СТ с какой-либо онкологической патологией, включая РМЖ, до сих пор остается не изученной.

Цель исследования – оценить особенности морфологического роста РМЖ и его некоторых иммуногистохимических параметров в зависимости от конституционально-наследственных фенотипических особенностей пациенток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место проведения

Химиотерапевтическое отделение Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера.

Участники исследования

Женщины с верифицированным РМЖ в трудоспособном возрасте.

В исследование не включали женщин с избыточной массой тела (индекс массы тела ⩾ 25 кг/м^2) и ожирением (индекс массы тела ⩾ 30 кг/м^2) по причине доказанной роли этого фактора в развитии разнообразной онкологической патологии, включая РМЖ [12, 13].

Обследование

Помимо общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования все пациентки проходили комплексное специальное обследование, которое включало маммографию, УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов, сцинтиграфию костей скелета, пункционную биопсию опухоли и пораженных лимфатических узлов с последующим цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Оценка фенотипического статуса ННСТ пациенток проводилась в соответствии с положениями Национальных рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)» второго пересмотра РКО, 2012 [14].

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Гистологическому исследованию подвергался послеоперационный материал с целью определения формы рака, степени его злокачественности или дифференцировки, наличия или отсутствия круглоклеточной инфильтрации по периферии узла или в самом узле, степени распространения по прилежащей ткани с особым акцентом на наличие опухолевых элементов в кровеносных и/или лимфатических сосудах, а также в области краев резекции (при выполнении органосохраняющей операции). Оценивались также тканевые фоновые процессы, а именно, вариант фиброзно-кистозной болезни, фокусы рака *in situ*, степень патоморфоза опухоли (при проведении неоадъювантного лечения). Как известно, гистологическая система градации степени злокачественности (низкая, умеренная, высокая) опирается на степень структурного и клеточного атипизма, а также на выраженность пролиферативных процессов, определяемых по числу фигур митоза в 10 полях зрения при увеличении х40. Базисом для проведения исследования служила Международная гистологическая классификация опухолей и опухолеподобных процессов молочной железы ВОЗ, 2-е издание [Женева, 1981; русская версия 1984].

Иммуногистохимический метод исследования использовался для определения некоторых биологических характеристик опухоли [15]. Рецепторный статус РМЖ оценивался по наличию или отсутствию рецепторов эстрогена и прогестерона. Маркер амплификации онкогенов c-erb-B2 (HER-2/neu), кодирующих трансмембранную тирозинкиназу рецептора ростового фактора, определялся по экспрессии белка p185.

Пролиферативная активность исследовалась по наличию маркера пролиферации – антигена Ki-67, экспрессирующегося практически во всех фазах клеточного цикла. Пролиферативный индекс служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [15, 16].

Для статистической оценки полученных результатов использован пакет программ BIOSTAT. Для сравнения относительных величин применялся критерий χ^2, для сравнения абсолютных величин – критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leqslant 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 148 женщин в возрасте от 32 до 54 лет, которые были разделены

на три группы в зависимости от числа выявленных фенотипических признаков дизэмбриогенеза: 1-ю группу составили 29 человек, имевших от 0 до 3 стигм, которые расцениваются как допустимая норма; 2-ю группу – 41 человек, имевших 4–5 стигм (умеренная степень неспецифических ННСТ) и 3-ю группу – 78 человек, имевших 6 и более стигм (выраженная степень неспецифических ННСТ). Эти группы были сопоставимы по возрасту (медиана возраста составила 44,3; 42,1 и 40,7 лет соответственно), наличию вредных привычек и прочим признакам.

Анализ результатов морфологического исследования показал наличие определенной зависимости существования различных форм РМЖ от проявлений СТ недостаточности (*табл. 1*). В группах пациенток с признаками ННСТ инвазивные типы рака – инфильтративный протоковый и инфильтративный дольковый – встречались в 1,6 и 1,7 раза чаще по сравнению с больными, которые имели нормальный фенотип, хотя различия и не достигли достоверности. Не выявлено различий в частоте выявления слизистого, папиллярного и тубулярного рака у женщин в зависимости от наличия и выраженности ННСТ. Неинвазивные же формы рака (дольковый и внутрипротоковый), напротив, среди женщин с признаками выраженных ННСТ зарегистрированы в 5,2 и 2,2 раза реже. При дольковом варианте РМЖ различия по сравнению с женщинами без ННСТ достигали достоверных значений, как при умеренных проявлениях ННСТ ($p = 0,004$), так и при выраженных изменениях ($p = 0,0007$).

Результаты изучения различных биологических подтипов РМЖ (*табл. 2*) также свидетельствовали об определенной зависимости их от фенотипических особенностей пациенток. Оценка иммуногистохимических показателей на наличие/отсутствие рецепторов эстрогена и прогестерона показала, что среди женщин с умеренно и сильно выраженной стигматизацией гормонпозитивная опухоль встречалась в 1,7 и 2,4 раза реже. При этом частота выявления положительных результатов в группе с выраженными изменения была достоверно большей, чем у женщин без ННСТ ($p = 0,013$), но в сравнении с частотой в группе женщин, имеющих умеренно выраженные проявления ННСТ, различия не достигали статистической значимости. Соответственно гормононегативные формы РМЖ, напротив, чаще встречались среди пациенток с наличием СТ недостаточности. Причем эта тенденция усиливалась при более выраженных изменениях СТ. Иными словами, фенотип пациенток с РМЖ был заметно ассоциирован с гормональным статусом

Таблица 1

Морфологическая характеристика РМЖ в зависимости от наличия и выраженности ННСТ

Гистологический тип опухоли	Без ННСТ *n* = 29, абс (%)	Умеренные ННСТ *n* = 41, абс (%)	Выраженные ННСТ *n* = 78, абс (%)
Инфильтрирующий протоковый рак	7 (24,1)	12 (29,3)	30 (38,5)
Инфильтрирующий дольковый рак	5 (17,2)	9 (22)	23 (29,5)
Слизистый рак	1 (3,4)	3 (7,3)	5 (6,4)
Папиллярный рак	2 (6,8)	5 (12,2)	6 (7,7)
Тубулярный рак	2 (6,8)	5 (12,2)	5 (6,4)
Дольковый рак	8 (27,6)	4 (9,8)*	4 (5,1)*
Внутрипротоковый рак	4 (13,8)	3 (7,3)	5 (6,4)

Примечание. * – наличие достоверности различий по сравнению с пациентками без признаков ННСТ.

Таблица 2

Частота выявления положительных результатов некоторых иммуногистохимических маркеров у пациенток РМЖ в зависимости от наличия и выраженности ННСТ

Иммуногистохимические признаки	Без ННСТ *n* = 29, абс (%)	Умеренные ННСТ *n* = 41, абс (%)	Выраженные ННСТ *n* = 78, абс (%)
Гормонопозитивная опухоль	24 (82,8)	20 (48,8)	27 (34,6)*
HER-2/neu-позитивная опухоль	5 (17,2)	11 (26,8)	29 (37,2)*

Примечание. В скобках указаны – % от числа больных в группе наблюдения. * – наличие достоверных различий по сравнению с пациентками без признаков ННСТ.

опухоли, что целесообразно учитывать при формировании индивидуализированной терапии.

По сравнению с женщинами без ННСТ маркер HER-2/neu (*табл. 2*) в 1,5 и 2,3 раза чаще выявлялся у пациенток соответственно с умеренными и выраженными фенотипическими изменениями. Причем при выраженных ННСТ различия в частоте по сравнению с носительницами нормального фенотипа достигали достоверных значений ($p = 0{,}006$).

Результаты анализа гистохимического исследования такого маркера пролиферативной активности, как Ki-67, продемонстрировали его увеличение во 2-й и 3-й группах на 46,2% и 94,4% по сравнению с 1-й группой. Так, уровень активности Ki-67 составил у пациенток 1-й группы 34,81 ± 2,21%, во 2-й и 3-й группах он был достоверно больше (49,97 ± 2,92%, $p < 0{,}001$ и 62,98 ± 3,71%, $p < 0{,}01$ соответственно). Причем в 3-й группе показатель был достоверно более высоким, чем во 2-й ($p < 0{,}05$). То есть нарушения СТ-статуса больных РМЖ ассоциированы с маркерами опухолевого роста, которые, как известно, заметно влияют на прогноз, а, следовательно, и на характер и на объем планируемых лечебных мероприятий.

Обсуждение

Представленные выше данные свидетельствуют о наличии определенной связи биологических и морфологических характеристик РМЖ с генетически детерминированными особенностями СТ статуса. Современная маммология уделяет большое внимание проблеме патогенетической вариабельности указанной патологии, оцениваемой статусом гормональных рецепторов, экспрессией HER-2/neu и другими вариантами молекулярного типирования, служащими как предсказывающими, так и прогностическими маркерами исхода [15]. Эти биооценки дополняют традиционные исследования и позволяют эффективнее индивидуализировать лечебную тактику при РМЖ [4]. Так, опухоли с высокими уровнями экспрессии рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона и не экспрессирующие HER-2/neu, как правило, имеют низкую гистологическую степень злокачественности и низкую степень клеточной пролиферации, а по результатам мультигенного анализа характеризуются низкой шкалой рецидива [12]. Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что больные с такими опухолями не имеют существенной пользы от адъювантной цитотоксической химиотерапии, применявшейся дополнительно к эндокринотерапии [16]. В противоположность этому, опухоли, не экспрессирующие гормональные рецепторы, или с низкими уровнями этих рецепторов, но высоко экспрессирующие HER-2/neu, расцениваются обычно, как формы с высокой степенью злокачественности и пролиферации, а также высокой шкалой риска рецидива. Именно они, как правило, резистентны к гормональной терапии, но чувствительны к химиотерапии, а при HER-2/neu–позитивных вариантах – чувствительны к адъювантной терапии трастузумабом [16]. Сопоставляя полученные данные с этими установками по дифференцированному подбору препаратов, основанному на биологических свойствах опухоли, напрашивается мысль о своеобразной предрасположенности диспластических женщин с РМЖ к определенным терапевтическим схемам. Такое предположение перекликается с обнаруженными ранее свидетельствами роли ННСТ в возникновении и течении некоторых внутренних заболеваний, а также целесообразности коррекции соединительнотканной недостаточности в рамках проведения комплексной терапии этих заболеваний [7, 8, 17]. Доказано, в частности, что антигены гистосовместимости I и II классов ассоциированы с признаками дисфункции СТ, а также особенностями ее клинических проявлений и определяют наличие отклонений в иммунной системе [6]. Данные современной литературы, подтверждающие роль конституциональной предиспозиции [10, 12, 13] в формировании обсуждаемой онкологической патологии, создают основу для дальнейшей оптимизации лечебно-диагностических подходов к дифференцированному ведению больных РМЖ с учетом их фенотипических особенностей. Вопрос о механизмах зависимости преимущественного формирования некоторых биологических подтипов РМЖ от конституционально-наследственного [11] фактора требует дальнейшего углубленного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин активного возраста присутствие повышенной стигматизации сочетается с определенными особенностями проявлений РМЖ. У них достоверно реже регистрируются неинвазивные формы по типу дольковой и внутрипротокового рака. В то же время инфильтрирующие формы встречаются чаще по сравнению с женщинами нормального фенотипа. Соединительнотканный статус откладывает отпечаток и на профиль таких маркеров, как рецепторы соответствующих гормонов и рецепторы пролиферативной активности. То есть наличие своеобразного конституционального фенотипа влияет на некоторые проявления РМЖ. С одной стороны, это свидетельствует о полезности учета внешних признаков при выявлении РМЖ,

особенно при осуществлении скрининговых мероприятий, а с другой стороны, подтверждает целесообразность изучения особенностей развития РМЖ в условиях ННСТ. Означенный подход к изучению онкопатологии является достаточно новым для опухолевой патологии, так как посвящен разработке одного из аспектов целого научного направления – наследственно-конституционального направления в исследовании различных проблем, включая социально значимые заболевания, к которым, как известно, в полной мере относятся онкологические заболевания, в том числе и РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность от злокачественных новообразований Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007; 18(2): 90–120.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН. 2010; 21(2, прил. 1): 87 с.
3. Давыдов М.К, Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями. Вестник РОНЦ им. КН. Блохина РАМН. 2007; 18(2): 52–89.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Общие стандарты лечения рака молочной железы, основанные на определении биологических подтипов. Руководство для врачей. М.: Медиа Медика, 2011. с.82.
5. Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет. Практическая онкология. 2011; 12(1): 6–11.
6. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005; 234 с.
7. Еремин М.Е., Евсевьева М.Е., Кошель В.И. Хронический тонзиллит и дисплазия соединительной ткани. Ставрополь, 2008; 101 с.
8. Беляева Е.Л., Земцовский Э.В. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006; 2: 21–4.
9. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани. 2008; 1: 25–34.
10. Канцерогенез. Под ред. Д.Г.Заридзе. М.: Медицина, 2004; 576 с.
11. Keane M.G., Pyeritz R.E. Medical management of Marfan syndrome. Circulation. 2008; 117(2): 2802–13.
12. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. М.: Боргес, 2006; 350 с.
13. DeVita V Lowrence T Rosenberg Set all Principlces and Practice of Oncology. 8th ed Philadelphia J. B. Lippincott. 2008. P.1634.
14. Национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)» второго пересмотра РКО, 2012.
15. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Нургазиев К.Ш. Обоснование стандартов лечения рака молочной железы. Алматы: Принт Экспресс, 2007; 364 с.
16. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неоадъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: Медицинское информационное агентство, 2008; 287 с.
17. Евсевьева М.Е., Алейник О.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка при инфаркте миокарда и дисплазии соединительной ткани. РКЖ. 2007; 5: 18–23.

КЛИНИЧЕСКИЙ СПОСОБ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАЦИЕЙ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ТАКТИКИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

В работе изложен клинический опыт использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) у беременных женщин с патологической плацентацией. ***Цель исследования:*** *показать возможности МРТ у беременных женщин с патологической плацентацией при различной степени плацентарной инвазии в миометрий для планирования тактики родоразрешения.* ***Методы:*** *обследовано 10 беременных женщин на сроке гестации от 27 до 38 недель, у которых во время ультразвукового исследования были выявлены косвенные признаки инвазивного роста плаценты в миометрий. МРТ плаценты проводили на 1,5 и 3,0 Т аппаратах. В оценке степени приращения были использованы диагностические критерии Finberg и Williams (1992), а также классификация Jaraquemada et al. (2004), учитывающая степень и топографические особенности патологического процесса.* ***Результаты:*** *приращение плаценты разной степени инвазиибыло выявлено у 5 беременных, из них: у одной беременной – приращение плаценты (placenta accreta), у трех женщин- врастание плаценты (placenta increta), у одной – прорастание плаценты (placenta percreta).* ***Заключение:*** *МРТ плаценты позволяет не только оценить структуру плацентарного диска и выявить нарушение расположения плаценты, но и с большой точностью определить степень приращения плаценты, что помогает специалистам планировать метод и объем родоразрешения.*

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, беременные, плацентация.

Clinical experience of magnetic resonance imaging (MRI) in pregnant women with pathologic placentation is presented. ***Objective:*** *to determine diagnostic possibilities of MRI in pregnant women with pathologic placentation in different grades of myometrial invasion for delivery planning.* ***Methods:*** *10 pregnant women of gestation age 27–30 weeks with indirect sonographic signs of placental invasion into myometrium were examined using 1.5 T and 3.0 T magnetic resonance scanners. The grade of invasion was assessed by Finberg и Williams criteria (1992) and Jaraquemada et al. classification (2004).* ***Results:*** *placental accretion of different myometrial invasion grades was determined in 5 women: 1 with placenta accreta, 3 – with placenta increta, 1– with placenta percreta.* ***Conclusion:*** *MRI of the placenta permits not only assessment of placental disc structure and altered localization but also evaluation of placental accretion grade which can help in planning delivery tactics and volume.*

Key words: magnetic resonance imaging, pregnant women, placentation.

Г.Е.Труфанов[1,2], Д.О.Иванов[1], В.В.Рязанов[1,2], И.А.Вихтинская[1], Е.С.Семенова[2], М.Ю.Скворцова[2], В.В.Ипатов[2]

[1]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

[2]ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, кафедра рентгенологии и радиологии, Санкт-Петербург, Россия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Труфанов Геннадий Евгеньевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии, ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург*

Адрес: *194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6 (лит. В)*

тел. *(812) 292-33-47*

e-mail: *rentgenvma@mail.ru*

Нарушение прикрепления плаценты связано с повышенным риском развития ее преждевременной отслойки, послеродовых кровотечений, внутриутробной и интранатальной гибели плода. Приращение плаценты возникает приблизительно у 9% женщин с предлежанием плаценты и у 0,004% женщин без предлежания плаценты [1–3]. Отмечено, что частота приращения плаценты возрастает с увеличением возраста беременной женщины, при наличии у пациенток рубца на матке после кесарева сечения, консервативной миомэктомии и т.д. В данной группе частота доходит до 39% [3, 4]. Предлежание плаценты (placenta previa) представляет собой патологию прикрепления плаценты и обусловлено неправильным расположением плацентарного диска в полости матки [5].

В норме плацента располагается в пределах тела матки по передней или задней ее стенке с возможным переходом на правые или левые ребра матки, нижний полюс плаценты располагается выше уровня нижнего сегмента матки. Если нижний край плаценты располагается выше области внутреннего зева, но не достигает его, то принято говорить о *низкой плацентации*; когда плацентарный диск располагается в нижнем сегменте матки и нижний полюс плаценты достигает внутреннего зева – о *краевом предлежании*, а если нижний край плаценты не полностью перекрывает область внутреннего зева – о *частичном предлежании* плаценты. В случаях, когда плацента полностью перекрывает внутренний зев шейки матки, распространяясь на противоположную сторону матки, то принято говорить о полном предлежании плаценты [3, 5].

Первичным методом диагностики патологии прикрепления плаценты является ультразвуковой метод, который позволяет выявить данную патоло-

гию уже вначале II триместра беременности, а именно после 14 недели, когда процесс плацентации уже завершен [6, 7]. Дополнительно возможно использование допплерометрии, с помощью которой при подозрении на приращение плаценты определяется наличие в толще миометрия участков с лакунарным типом кровотока, повышение кровотока между маткой и мочевым пузырем, определение кровотока в области рубца после кесарева сечения [8, 9]. Однако при расположении плаценты по задней стенке матки или ребрам матки определить наличие приращения плаценты с помощью допплерометрии не всегда представляется возможным. Эти ситуации требуют более высокоинформативных методов диагностики, одним из которых является магнитно-резонансная томография (МРТ) [10]. В настоящее время, во многих европейских странах подозрение на приращение плаценты у беременной женщины является основным показанием к выполнению МРТ плаценты на этапе планирования срока и объема оперативного вмешательства, как при других формах патологии плода [11–14].

При наличии патологической плацентации предпочтение отдается выполнению органосохраняющих операций. Имеются данные о применении методики эмболизации маточных артерий [15, 16], использовании аргонового луча при глубокой инвазии плаценты с врастанием ее в стенку мочевого пузыря [3, 5], двусторонней перевязки внутренних подвздошных артерий во время проведения кесарева сечения без отделения плаценты с последующей терапией имунносупрессивными препаратами [18, 19]. Методом родоразрешения женщин с нарушением прикрепления плаценты является операция кесарева сечения, однако во многих случаях объем оперативного вмешательства расширяется до надвлагалищной ампутации или экстирпации матки из-за клинических проявлений приращения плаценты в виде массивного кровотечения при ее отделении. Это опасное для жизни беременной женщины осложнение, как правило, выявляется во время родов. В связи с этим, своевременное выявление и точное определение нарушения прикрепления плаценты и его вида, а также предоперационная подготовка имеют решающее значение, так как значительно снижают риск интраоперационных осложнений и приводят к более благоприятным исходам [8, 20].

Целью исследования явилось показать возможности МРТ убеременных женщин с патологической плацентацией при различной степени плацентарной инвазиив миометрий для планирования тактики родоразрешения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Соответствие данных МРТ в определении патологической плацентации у беременных и результатов гистологического обследования удалённых маток, полученных при кесаревом сечении, изучали в рамках ретроспективного исследования.

Место проведения исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» в период с сентября 2011 года по май 2012 года.

Участники исследования

Проанализированы результаты клинических, УЗ-исследований и родоразрешений 10 беременных женщин с патологической плацентацией, которым была выполнена МРТ плаценты с целью определения степени ее инвазии в миометрийи распространения патологического процесса; в одном случае даже с использованием динамического внутривенного контрастного усиления. Все обследуемые женщины не имели противопоказаний к МР-исследованию, были ознакомлены с целями исследования и методикой его проведения. Перед исследованием они прочитали информационный лист о возможностях МРТ беременных, подготовке к исследованию, возможных результатах и осложнениях, а также подписали информированное согласие на проведение МРТ плаценты.

Методика магнитно-резонансной томографии

МРТ плаценты выполняли на высокопольных аппаратах (SIEMENS, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл. Женщины помещались в томограф лежа на спине, в положении «ногами вперед», при этом голова беременной располагалась вне зазора туннеля МР-томографа, что способствовало исключению проблемы обычной или невротической клаустрофобии. Общее время исследования не превышало 30 минут.

Ориентация плаценты по отношению к шейке матки оценивалась по МР-изображениям в сагиттальной плоскости. Определение других аномалий плаценты, например, таких как приращение, врастание или прорастание, а также предлежание сосудов или добавочные дольки, было возможно только при комплексной оценке МР-изображений в трех ортогональных плоскостях по отношению к плаценте и миометрию (аксиальной, сагиттальной и корональной).

Первыми при исследовании плаценты получали ориентировочные изображения (localizer). Далее, для определения локализации плаценты в по-

лости матки, применяли Т2-ВИ в трех плоскостях (сагиттальной, аксиальной или корональной) с использованием сверхбыстрых импульсных последовательностей спинового эхо haste, которые позволяли получать качественные изображения с минимумом артефактов от дыхания матери и движений плода. Для детальной визуализации анатомии органов малого таза и плаценты выполнялась Т2-ВИ (turbo spin echo) с и без подавления сигнала от жировой ткани; Т1-ВИ (vibe) с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной и сагиттальной плоскостях. Последние, также использовались как пре– и постконтрастные МР-изображения при проведении динамического внутривенного контрастного усиления плаценты.В протокол исследования была включена ультракороткая последовательность T2-true fisp (trufi) с и без подавления МР-сигнала от жировой ткани в сагиттальной и аксиальной плоскостях для четкого и детального определения пограничной зоны между плацентой и миометрием. Поле обзора (FOV) МР-изображений варьировало от 24,5 х 31,9 см и до 44,9 х 44,9 см, толщина срезов не превышала 5,0 мм, матрица сбора данных (matrix) – от 256 х 108 до 320 х 210 мм.

У 9 беременных женщин исследование осуществлялось без применения парамагнитных контрастных препаратов, и у 1 МРТ плаценты проводилась с использованием динамического контрастного усиления плаценты. В качестве магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) использовали «Магневист» («Shering», Германия) в стандартной дозировке (0,2 мл/кг), так как это единственное МРКС в России, не имеющие противопоказаний для введения его беременным женщинам во II и III триместрах[23].

Основными МР-критериями в диагностике патологической имплантации плаценты были приняты [9, 23, 24]:

- истончение и неровный контур миометрия;
- «разрывы» контура между плацентой и миометрием;
- изменения в параметрии и близлежащими органами;
- объемный эффект плаценты на матку, который вызывал выбухание наружного ее контура.

В соответствии с диагностическими критериями Finberg и Williams (1992) [24] различали 3 степени приращения плаценты в зависимости от глубины прорастания ворсин в мышечную оболочку матки:

1. Приращение плаценты (placenta accreta) – ворсины хориона соприкасаются с поверхностью миометрия без повреждения его структуры.

2. Врастание плаценты (placenta increta) – ворсины хориона врастают в миометрий, но не на всю его глубину.

3. Прорастание плаценты (placenta percreta) – ворсины хориона прорастают на всю толщину мышечной оболочки матки и серозного слоя, иногда с прорастанием в соседние органы (мочевой пузырь, кишечник) и переднюю брюшную стенку [1].

Для оценки полученных результатов использовали классификацию Jaraquemada J Metal. [12], включающую степень и топографические особенности патологического процесса: S1 – верхний сегмент матки, S2 – нижний сегмент матки, A – частичная инвазия миометрия, B – полная инвазия миометрия, C – инвазия миометрия и параметрия с одной или с обеих сторон, где разделение на S1 и S2 топографические области напрямую связано со степенью локального распространения, наличие S2, B, C инвазии связано с высоким риском развития кровотечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

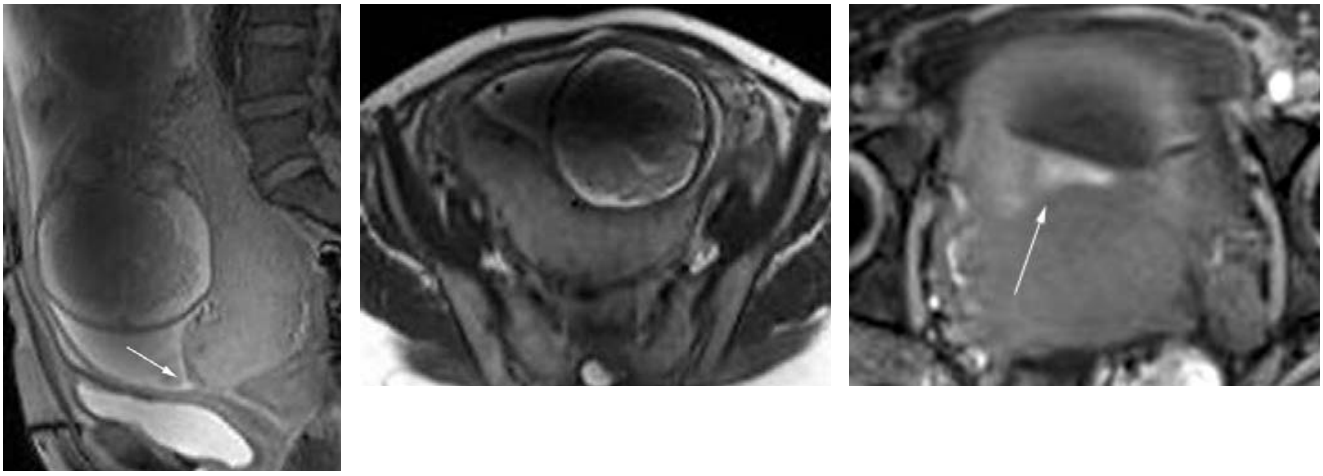
Характеристика участников исследования

Всего было обследовано 10 беременных женщин на сроке гестации от 27 до 38 недель (средний гестационный возраст составил 34 недели). У 9 женщин была одноплодная беременность, у 1 женщины – многоплодная (монохориальная диамниотическая двойня). Возраст обследованных беременных – от 26 лет до 41 года (средний возраст составил 34,5 года). В группе обследованных была одна первородящая, остальные– повторнородящие. Из повторнородящих (9 женщин): у 3 беременных в анамнезе естественные роды; у 4 – одно– или многократные медицинские аборты, у 6 беременных в анамнезе одно- или двукратное родоразрешение методом кесарева сечения.

У всех обследованных женщин во время УЗИ были выявлены различные варианты патологической плацентации с косвенными признаками инвазивного роста плаценты в миометрий: у 6 беременных заподозрено приращение плаценты в зону послеоперационного рубца после кесарева сечения, у 1 беременной по УЗИ не определялась четкая граница между плацентой и миометрием в области внутреннего зева, у 3 женщин по УЗИ имелись признаки приращения плаценты в области нижнего сегмента по задней стенке матки.

Магнитно-резонансная томография

У 2 беременных выявлено низкое расположение плаценты, еще у 2-х – частичное предлежание плаценты без признаков инвазивного роста плаценты в миометрий (*рис. 1а, б, в*). Эти женщины

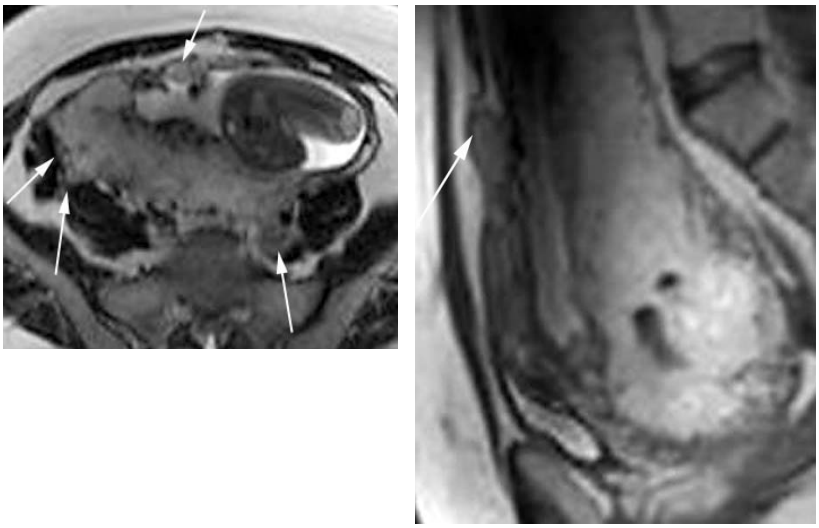


а.T2 trufi fs sag **б. T2 haste tra** **в. T1 vibe fs tra**

Рисунок 1. Беременная А., 43 года. Гестационный возраст 31 нед. + 1 день. МРТ плаценты. Частичное предлежание плаценты с наличием подострой ретроплацентарной гематомы ее полюсного отдела (вероятнее всего, следствие миграции плаценты). Данных за глубокий инвазивный рост плаценты в миометрий не получено – граница между плацентарной тканью и миометрием прослеживается на всем протяжении. Стрелки (а, в) указывают на наличие в полюсном отделе плаценты ретроплацентарной гематомы, характеризующейся гиперинтенсивным МР-сигналом на Т1 ВИ, изо-гипо- на Т2 trufi ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани.

были успешно родоразрешены с помощью операции кесарева сечения. Еще у 1 повторнородящей беременной женщины с кесаревым сечением в анамнезе было выявлено низкое расположение плаценты с признаками глубокой инвазии миометрия (B, S2) – placenta increta; во время проведения у нее планового кесарева сечения с применением временной эмболизации маточных артерий возникло нарушение сократительной способности матки, вследствие чего была выполнена экстирпация матки.

Полное предлежание плаценты по данным МРТ было установлено у 5-ти беременных. В группе беременных с полным предлежанием плаценты все женщины были повторнородящими, при этом у 4-х беременных в анамнезе были роды с помощью кесарева сечения, а у одной из них в анамнезе было еще трехкратное прерывание беременности. У одной повторнородящей имелись признаки приращения (A, S2) – placenta accreta, у двух женщин (одна их них с естественными родами в анамнезе, вторая – с кесаревым сечением в анамнезе) – врастания (B, S2) – placenta increta, еще у одной – признаки обширного прорастания плацентой миометрия и параметрия, в том числе и в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения (C, S2) (*рис. 2а, б*). В пятом



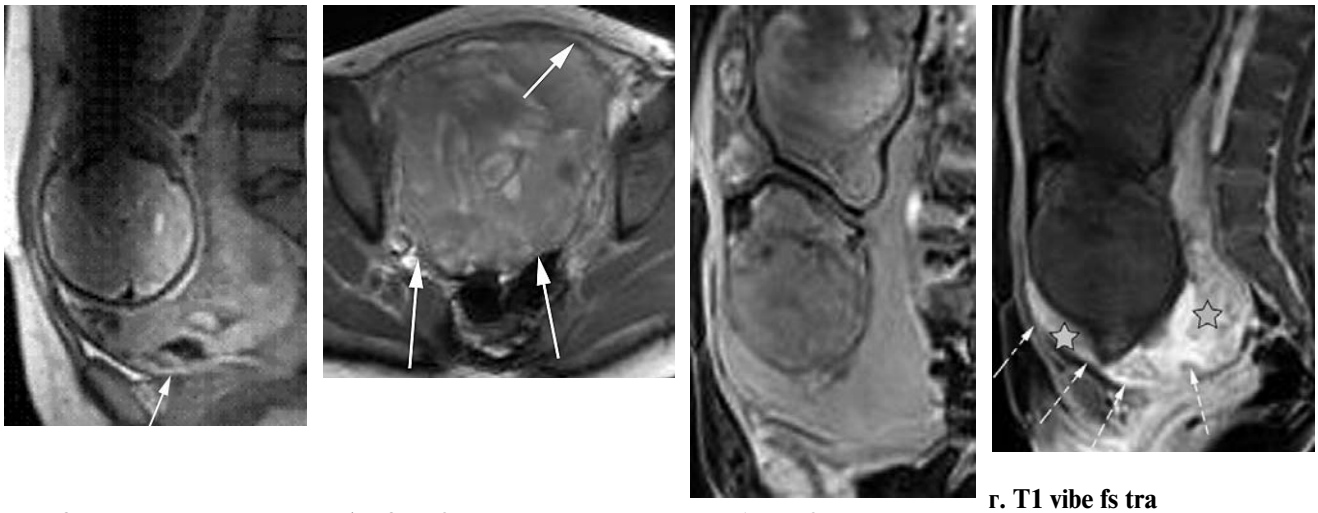
а. T2 haste tra **б. T2 haste sag**

Рисунок 2. Беременная Б., 35 лет. Гестационный возраст 24 нед. 5 дней. МРТ плаценты. Полное предлежание плаценты с признаками аномально глубокой инвазии ее в виде прорастания миометрия и параметрия центральных отделов матки в области ее задней, правой боковой и передней стенок (в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения). Стрелки (а и б) указывают на отсутствие границы между плацентарной тканью и миометрием, прорастание плаценты в параметрий в центральных отделах матки по задней, передней и правой боковой стенкам, а также прорастание плацентарной ткани в послеоперационный рубец после кесарева сечения; наружный контур матки в этой зоне имеет неровный (бугристый) контур.

случае полного предлежания плаценты данных за инвазивный рост плаценты в миометрий выявлено не было, однако плацента имела двухдольное строение с признаками оболочечного прикрепления пуповины (с картиной ее раздвоения с пупочными сосудами), также было выявлено предлежание сосудов пуповины (vasaprevia).

Помимо нарушения прикрепления плаценты, у двух женщин с полным предлежанием плаценты было выявлено нарушение структуры плаценты: у одной – кольцевидная (мембранозная) плацента, которая располагалась вдоль передней стенки матки с переходом на ее дно, правую стенку, заднюю стенку и внутренний зев шейки матки, у второй – многодолевая плацента, состоящая из трех асимметричных долей, разделенных между собой тонкой мембраной, с наличием инвазии в миометрий (*рис. 3а, б, в, г*).

Всем 10 беременным родоразрешение было проведено методом кесарева сечения, учитывая, что у всех имело место нарушение расположения плаценты (предлежание и низкое расположение). Четырем беременным по результатам комплексного обследования (УЗИ, МРТ) выполнено кесарево



а. T2 haste sag **б. T2 trufi tra** **в. T1 vibe fs tra** **г. T1 vibe fs tra *with contrast***

Рисунок 3. Беременная С., 29 лет. Гестационный возраст 35 нед. 4 дня. МРТ плаценты с применением динамического внутривенного контрастного усиления – представлены пре– (в) и постконтрастные (г) Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Полное предлежание многодолевой (г – желтые звезды) плаценты с МР-признаками аномальной инвазии плаценты в миометрий в виде ее врастания (А, S2). Белые сплошные стрелки указывают на истончение миометрия в передне- и задне-нижнем сегментах матки, неровность внутреннего контура матки в зоне патологической плацентации. Белые пунктирные стрелки на постконтастныхТ1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани указывают на области в передне- и задне-нижнем сегментах матки, где отмечается неравномерное интенсивное накопление контрастного вещества измененной плацентарной тканью, что также позволяет судить и о наличии в этой зоне измененного миометрия.

T2 tru fifs sag – T2 взвешенные изображения, импульсная последовательность градиентного эхо с установившейся прецессией с жироподавлением, сагиттальная проекция

T2 haste tra – T2 взвешенные изображения, быстрая импульсная последовательность с единственным возбуждающим импульсом и полу-Фурье восстановлением, аксиальная проекция

T1 vibe fs tra – T1 взвешенные изображения, быстрая импульсная последовательность градиентного эхо с неполным заполнением матрицы k-пространства на задержке дыхания с жироподавлением, аксиальная проекция

Т1– ВИ – Т1 взвешенные изображения

Т2-ВИ – Т2 взвешенные изображения

Изогипо– – изогиперинтенсивный сигнал

T2 haste sag – T2 взвешенные изображения, быстрая импульсная последовательность с единственным возбуждающим импульсом и полу-Фурье восстановлением, сагиттальная проекция

T2 trufi tra – T2 взвешенные изображения, импульсная последовательность градиентного эха с установившейся прецессией с жироподавлением, аксиальная проекция

T1 vibe fs tra with contrast – T1 взвешенные изображения, быстрая импульсная последовательность градиентного эха с неполным заполнением матрицы k-пространства на задержке дыхания с жироподавлением, постконтрастные изображения, аксиальная проекция

А, S2 -А – частичная инвазия миометрия, S2 – нижний сегмент матки,

сечение без эмболизации маточных артерий. Шести женщинам проведено кесарево сечение с предварительной эмболизацией маточных артерий (до рассечения стенки матки и извлечения ребенка), из них двум беременным выполнены органосохраняющие операции, остальным четырем – с экстирпацией матки. Удаление матки у 3 беременных было произведено вследствие нарушения сократительной способности органа с большой кровопотерей (более 3 литров), у одной беременной – вследствие прорастания ворсин хориона в миометрий и параметрий центральных отделов матки в области ее передней стенки (в том числе и в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения).

По результатам проведенной работы у всех 5-х беременных с полным предлежанием плаценты и у одной беременной с низким расположением плаценты (вследствие наличия приращения плаценты) была выполнена эмболизация маточных артерий. Из них, в 2-х случаях (у одной женщины с полным предлежанием плаценты и предлежанием сосудов пуповины и у второй женщины с полным предлежаниеми приращением плаценты -placenta accreta) кровопотеря не превысила допустимые значения при операции кесарева сечения, матки этим женщинам были сохранены. В остальных 4-х случаях (у трех женщин в полным предлежанием и у одной с низким расположением плаценты)– родоразрешение закончилось экстирпацией матки, причиной которой в трех случаях стало врастание плаценты (placenta increta) с возникновением в родах нарушения сократительной способности матки и большой кровопотерей (более 3 литров), а в одном– инвазия миометрия и параметрия (placenta percreta).

После получения гистологических заключений обследования плацент и удаленных маток был произведен анализ сравнения с данными МРТ, который показал, что во всех этих 4 случаях приращения плаценты гистологический диагноз совпал с заключением МРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с ростом частоты родоразрешений методом кесарева сечения и с увеличением материнского возраста, следует ожидать увеличения частоты нарушения прикрепления плаценты, так как они являются основными факторами риска развития данной патологии [25]. Требуется своевременная и точная антенатальная диагностика для уменьшения возникновения осложнений в родах (например, массивных кровотечений), а также планирования и проведения органосохраняющих операций. Анализ публикаций на тему патологической плацентации свидетельствует о высокой эффективности МРТ в оценке степени приращения плаценты, что подтверждается и результатами гистологических заключений [12, 24, 26].

Вопрос об использовании гадолиний-содержащий МРКС для лучшей визуализации степени приращения плаценты во всем мире пока является спорным [24], поскольку до конца не установлено влияние этих препаратов на плод, но известно, что они могут проникать через плацентарный барьер и циркулировать в амниотической жидкости [24, 26]. Многие авторы в своих работах отражают клинический опыт использования контрастного усиления при данной патологии и дают положительные отзывы, основанные на более четком контрасте между плацентарной тканью и миометрием. Они полагают, что риск развития патологии со стороны плода меньше риска диагностической ошибки при проведении МРТ плаценты, так как очень часто возникает сомнение о наличии приращения и степени вращения плаценты в стенку матки [10, 12]. В настоящей работе описан только один случай применения динамического контрастного усиления, когда во время проведения исследования возникла неопределенность в степени приращения плаценты, и она разрешилась после получения постконтрастных МР-изображений. Таким образом, вопрос об использовании МРКС в рутинной практике МРТ плаценты в настоящее время остается открытым [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности МРТ в диагностике нарушений прикрепления плаценты обширны. К достоинствам метода следует отнести прекрасный межтканевой контраст, возможности прямого отображения нормальной анатомии и патологии с визуализацией мелких деталей в любой ориентации и толщине среза (до 1 мм), получение ортогональных и трехмерных изображений, а также специфической характеристики изменений благодаря различным импульсным последовательностям и изменениям интенсивности сигнала.

Следует подчеркнуть, что данные МРТ полностью соответствовали гистологическим заключениям.Полученные результаты МРТ плаценты дали информацию, которая позволила специалистам планировать срок и объем родоразрешения (кесарево сечение с/без эмболизации маточных артерий).

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J.U. Abnormal placentation: Twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol. 2004; 192(4): 1458–61.
2. Gielchinsky Y., Rojansky N., Fasouliotis S.J., Ezra Y. Placenta accreta-summary of 10 Years: a Survey of 310 Cases. Placenta. 2002; 23(2-3): 210–4.
3. Miller D.A., Chollet J.A., Goodwin T.M. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete. Am J Obstet Gynecol. 2007; 44(1): 210–4.
4. Васильев В.Е., Васильев В.В., Иванов Д.О. и др. Исходы беременности при наружном профилактическом повороте плода на головку. Детская медицина Северо-Запада 2012; 3(3): 62–78.
5. Oyelese Y. Smulian C. Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa. Obstet Gynecol. 2006; 107 (4): 927–41.
6. Протопопова Т.А. Тактика ведения беременных и принципы родоразрешения при предлежании и миграции плаценты. Российский медицинский журнал 2003; 4: 48–50.
7. Chou M.M., Ho E.S., Lee Y.H. Prenatal diagnosis of placenta previa accrete by trasabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000; 15(1): 28–35.
8. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Москва. Реальное время 2005; 45–47.
9. Comstock C.H. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26(1): 89–96.
10. Warshak C.R. Eskander R, Hull A.D. et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis pf placenta accrete. Obstet Gynecol. 2006; 108(3, Pt 1): 573–81.
11. Dwyer B.K., Belogolovkin V., Tran L. et al. Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta. Sonography or Magnetic Resonance Imaging. J Ultrasound Med. 2008; 27(9): 1275–81.
12. Jaraquemada J.M., Bruno C.H. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation and new findings. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84(8): 716–24.
13. Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е. и др. Магнитно-резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики «стертых» форм узкого таза. Проблемы женского здоровья. 2012; 7 (2) : 49–55.
14. Рязанов В.В., Труфанов Г.Е. Шмедык Н.Ю. и др. Способ диагностики «стертых» форм узкого таза, дистоции плечиков и тазово-головной диспропорции у плода. Детская медицина Северо-Запада. 2012; 3 (2):14–23.
15. Самойлова Т.Е., Голубев В.А. Применение чрескожной артериальной эмболизации в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. 2005; 16: 9–11.
16. Tan C.H.Tay K.H., Sheah K. et al. Perioperative endovascular internaliliac artery occlusion balloon placement in management ofplacenta accreta. Am J Roentgenol. 2007; 189(5): 1158–63.
17. Karam A.K., Bristow R.E. Argon beam coagulation facilitatesmanagement of placenta percreta with bladder invasion. Obstet Gynec. 2003; 102 (3): 555–6.
18. Курцер М.А., Панин А.В., Сущевич Л.В. Перевязка внутреннихподвздошных артерий как альтернатива гистерэктомии примассивных акушерских кровотечениях. Акушерство и гинекология 2005; 4: 12–5.
19. Bodner L.J., Nosher J.L., Gribbin C. et al. Balloon-assisted occlusionof the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006; 29 (3): 354–61.
20. O'Brein J.M., Barton J.R., Donaldson E.S. The management ofplacenta percreta conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynec. 1996; 175:(6): 1632–8.
21. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Панова В.О. и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов (ред. Г.Т. Сухих). М. 2009: 113–26.
22. Lam G., Kuller J., McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accrete. J Soc Gynecol Investig. 2002; 9(10): 37–40.
23. Lax A., Prince M.R., Mennitt K.W. et al. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. MagnReson Imaging. 2007; 25(1): 87–93.
24. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. Radiographics. 2008; 28(7): 1905–16.
25. Levine D., Barnes P.D., Edelman R.R. Obstetrics MR imaging. Radiology. 1999; 211(3): 609–17.
26. Masselli G., Brunelli R., Casciani E. Magnetic resonance imaging in the evaluation of placental adhesive disorders: correlation with color Doppler ultrasound. European Society of Radiology. 2008; 7(8): 1292–9.

КОРОНАРНАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В обзоре обобщен мировой опыт гендерных особенностей влияния основных лекарственных препаратов, используемых для терапии больных с коронарной болезнью сердца и ее осложнений, обусловленных физиологическими и патофизиологическими различиями, присущими мужскому и женскому полу. Разный отклик на ряд лекарственных препаратов мужчин и женщин обусловлен как анатомическими, так и физиологическими особенностями. У женщин медленнее осуществляется процесс гломерулярной фильтрации и креатинина, содержание жидкости в тканях зависит от гормональной активности, имеются различия в содержании энзимов, участвующих в метаболизме лекарственных средств. По мнению большинства исследователей применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, но не сартанов, у женщин, страдающих ХСН, менее эффективно, чем у мужчин, а влияние бета-адреноблокаторов на прогноз течения заболевания у мужчин и женщин приблизительно одинаково, хотя у женщин возможны более частые проявления «передозировки» (при сопоставимых дозах по сравнению с мужчинами). Применение дигоксина более эффективно и безопасно у мужчин, чем у женщин. Аналогично и прием ацетилсалициловой кислоты у мужчин снижает не только риск возникновения инсульта, как у женщин, но и инфаркта миокарда. Антиаритмические средства у женщин, особенно во время менструации, чаще могут вызывать аритмогенный эффект.

Ключевые слова: женщины, коронарная болезнь сердца, лекарственная терапия, гендерные особенности, метаболизм, скорость клубочковой фильтрации.

In the overview we summarize international experience gender-specific impact of major drugs used for the treatment of patients with coronary heart disease and its complications due to physiological and pathophysiological differences of male and female. Response to a number of different medications for men and women is due to both anatomical and physiological features. In women, the slower the process of glomerular filtration rate and creatinine content of fluid in the tissues depends on the hormonal activity, there are differences in the content of enzymes involved in the metabolism of drugs. According to most researchers use of inhibitors of angiotensin converting enzyme, but not inhibitors receptors of angiotensin, women with chronic heart failure, is less effective than in men, and the effect of β-blockers on the prognosis of the disease in men and women is about the same, although women may be more frequent manifestations of «overdose» (at comparable doses compared to men). Digoxin is more effective and safe in men than in women. Similarly, administration of acetylsalicylic acid in men reduces not only the risk of stroke, as in women, but also myocardial infarction. Antiarrhythmic drugs in women, especially during menstruation, often have arrhythmogenic effect.

Key words: women, coronary heart disease, drug therapy, gender specific, metabolism, glomerular filtration rate.

Е.С.Атрощенко[1], И.Е.Атрощенко[2]
[1]Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ
[2]Белорусская медицинская академия последипломного образования

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Атрощенко Евгений Станиславович, *д.м.н., зав. лабораторией ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности РНПЦК, академик Нью-Йоркской академии наук*
Адрес: *220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, 110* ***e-mail:*** *eugenatroschenko@rambler.ru*

По данным S. Allender и соавт. [1], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти 54% женщин и 43% мужчин в Европе, в США– 54% и 30% соответственно [2]. Это – 1 смерть в 1 мин или смерть 421 918 американок в год, что намного больше, чем от рака, хронических заболеваний легких, болезни Альцгеймера и травм вместе взятых [3]. Заметим, что в мире в целом ССЗ убивают 8,6 млн женщин в год. По данным Демографического ежегодника России, в 2009 г. от ССЗ умерли 623 129 женщин [4].

Медико-социальный аспект проблемы КБС в целом может быть проиллюстрирован данными английских коллег [5]. В 60-миллионной Великобритании к врачам общей практики по поводу стенокардии ежегодно обращаются более 320 тыс. пациентов обоего пола, а в целом в Европе ею страдают 20–40 тыс. человек на 1 млн населения, причем 50% из них живут меньше своих сверстников без стенокардии [6].

Как событие можно расценить факт публикации «Рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин» в марте 2011 г., которые были разработаны экспертами Американской Ассоциации Сердца (AHA) с целью сохранения «идеального кардиоваскулярного здоровья» [7]. К сожалению, в данных «Рекомендациях» не были рассмотрены специфические аспекты фармакотерапии ССЗ у женщин. В Консенсусе российских кардиологов и гинекологов [8] обозначены подходы к лечению артериальной гипертензии (АГ) в пери- и менопаузе, представлен современный взгляд на проблему гормональной терапии. В рекомендациях по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин, созданных группой экспертов общества специалистов по проблемам женского здоровья, указывается на особенности фарма-

котерапии у женщин, используемой при проведении первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также подходов к коррекции основных факторов риска [9]. Краткие сведения по гендерным особенностям лечения КБС приведены в статье европейских экспертов под красноречивым названием «Red alter for women's heart» («Красный сигнал тревоги по поводу женских сердец») [10], основанных на данных мета-анализов, а также фармакотерапии ХСН у женщин [11]. Побудительным поводом к написанию данной обзорной статьи явилась рекомендация экспертов европейской программы «Женское сердце» [12] популяризовать накапливающийся опыт в области особенностей лечения ССЗ у женщин и мужчин.

Специфические аспекты медикаментозной терапии

Разный отклик на лекарственные препараты у мужчин и женщин обусловлен рядом физиологических различий, присущих тому или иному полу: например, у женщин меньше размеры органов, больше содержание жира, что может влиять на распределение липофильных лекарств [13], медленнее осуществляется процесс гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина. Содержание жидкости в тканях зависит от менструального цикла, менопаузы и беременности, что связано с разной концентрацией половых гормонов, так, высокое содержание эстрадиола ведет к задержке натрия и воды. Меньшее по своему размеру сердце женщин, по сравнению с мужским, в покое бьется на 3–5 ударов чаще мужского [14] и продолжительность сердечного цикла зависит от менструального цикла, например, в период менструаций он удлиняется, хотя в целом он короче, чем у мужчин. Установлено, что лица разного пола имеют существенные различия в активности энзимов, участвующих в метаболизме многих лекарственных средств. Это касается в первую очередь энзимов системы цитохрома Р450(СУР), метаболизирующих гормоны (эстрогены и прогестины).

Известно, что у мужчин выше активность таких энзимов цитохрома Р450 (СУР450), как СУР1А2, СУРD6 и СУР2Е1, а у женщин ускорен клиренс субстратов СУР3А4 [15, 16], при этом содержание последнего у женщин в печени в 2 раза выше, чем у мужчин. Это важно по той причине, что именно СУР3А4 определяет метаболизм первого прохождения более половины кардиологических лекарственных препаратов, например, аторва-, лова- и симвастатина, дилтиазема и верапамила. Теоретически это предполагает более быстрый клиренс ряда лекарственных веществ у женщин по сравнению с мужчинами.

Поскольку у женщин риск побочных реакций на лекарства на 50–70% выше, чем у мужчин, обсуждаются гендерные особенности транспортеров кардиологических препаратов (например, р-гликопротеина) и генетическая вариабельность энзимов и веществ, определяющих интенсивность обмена [17], но имеющиеся данные неоднозначны и противоречивы.

Гендерные особенности действия различных лекарственных средств

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Эстрогены повышают содержание ангиотензина II (Ан II) в плазме крови и снижают активность ренина и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также экспрессию АТ1-рецептора Ан II [18–20], что реализуется по принципу обратной связи. Таким образом, у женщин до менопаузы эстрогены ингибируют активность РААС, оказывая кардиопротективный эффект [18].

Высокая активность РААС играет важную роль в формировании ССЗ у женщин, в связи с чем препараты, ингибирующие активность РААС – ингибиторы АПФ (ИАПФ) или антагонисты (блокаторы) рецепторов Ан II (АРА), играют у них ведущую роль в лечении и профилактике ССЗ.

Согласно данным исследования HOPE рамиприл одинаково эффективен у женщин и мужчин, относящихся к группам высого риска в отнощении снижения коронарной смерти. Но при ХСН ИАПФ у женщин не оказавают столь благоприятного действия, как у мужчин [21]. По данным P.G. Shekelle и соавт. [22], оценивших результаты 30 исследований по ИАПФ у пациентов с ХСН, эти лекарства у женщин были менее эффективны, чем у мужчин, смертность которых снизилась на 37%, а у женщин на 22%. Однако это не было подтверждено в мета-анализе M.D. Flather и соавт. [23]. Не установлено гендерспецифической разницы в действии большинства АРА [24–26] и блокаторов альдостерона (RALES и EPHESUS) [27, 28], хотя максимальная концентрация в плазме крови, например, лозартана и телмисартана у женщин вдвое превышает их уровень в крови мужчин [25]. Нужно отметить, что побочные реакции при использовании женщинами ИАПФ (и даже АРА) встречаются чаще, чем у мужчин, например, кашель [29, 30].

Бета-адреноблокаторы

По данным экспериментальных исследований дефицит эстрогенов существенно влияет на состояние β_1-рецепторов миокарда [31], под их действием наблюдается снижение отклика сердечной мышцы на катехоламины. Это предполагает, что лица разного пола могут по-разному реагировать на β-адреноблокаторы

(БАБ). Гендерспецифический отклик на действие БАБ может быть обусловлен разным состоянием энзимных систем, участвующих в метаболизме БАБ. β_1-селективный БАБ метопролол напрямую метаболизируется посредством энзима CYP2D6, активность которого у женщин ниже, чем у мужчин, что обуславливает у них возможность относительной «передозировки» метопролола, чего не будет у мужчин при использовании в его сопоставимой дозе.

Помимо этого активность CYPD6 зависит от менструального цикла, беременности, менопаузы, когда на концентрацию лекарств влияет гормональная активность посредством изменения содержания воды в организме, повышения плазмотока в почках и/или гломерулярной фильтрации в период беременности [32, 33], повышающих клиренс БАБ. Кроме того у женщин значительно меньший объем распределения лекарства. Все это в итоге приводит к повышению концентрации метопролола в плазме крови: максимальная его концентрация может быть на 100% выше, чем у мужчин [34]. Тем не менее, данные различных мета-анализов показывают, что по влиянию на прогноз БАБ (например, метопролол) сопоставимы по своей эффективности у мужчин и женщин [35]. Более того, результаты post-hoc анализа исследования CIBIS II [36] показали, что влияние бисопролола на прогноз течения ХСН у женщин даже лучше, чем у мужчин. И все-таки эта позиция принимается с осторожностью вследствие двух причин. Во-первых, количество включенных женщин в проведенные исследования было «традиционно» невелико. Во-вторых, в двух других известных исследованиях – MERIT-HF [37,38] и COPERNICUS [39] влияние таких популярных БАБ как метопролол и карведилол на смертность женщин, страдающих ХСН, было не столь выраженным, как у мужчин, страдающих ХСН. Это объясняется тем, что элиминация лекарства осуществляется почками и она намного медленнее, чем у мужчин.

Дигоксин

Post-hoc анализ результатов исследования DIG показал, что применяемые дозы дигоксина были эффективны у мужчин, но не у женщин, у которых его применение увеличило смертность по сравнению с группой плацебо (33,10% против 28,9%) [40]. Если взять результаты программы DIG в целом, наблюдается прямая зависимость между дозой дигоксина и риском смерти больных. При его концентрации в крови менее 1 нг/мл смертность была ниже средней, при концентрации в 1–1,5 нг/мл повышенной, а еще больших значениях высокой независимо от пола. Но, как оказалось, даже небольшие дозы дигоксина, безопасные у мужчин, способны вызвать неблагоприятные эффекты у женщин. Это объясняется тем фактом, что элиминация лекарства осуществляется почками, и она намного медленнее у женщин, чем у мужчин. Как оказалось, малые дозы у мужчин вызывали благоприятный эффект, а большие повышали смертность [41]. Это связано с аритмогенным действием лекарства, а гендерные различия объясняются тем фактом, что в клетках женщин, в кардиомиоцитах в частности, меньше Na^+ и ниже количество активных Na^+ насосов [42, 43].

Ацетилсалициловая кислота и другие антиагреганты

Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском является жизненно важным моментом лечения и вторичной профилактики, при котором риск ИМ, мозгового инсульта и коронарной смерти снижается на 25% как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее, установлены гендерспецифические особенности фармакокинетики АСК. Известно, что биологическое действие лекарства у женщин более выражено, поскольку клиренс АСК у них происходит медленно [44], а у мужчин быстрее идет его распад вследствие связи с глицином и глюкуроновой кислотой, но дезагрегационный эффект АСК у мужчин выше, чем у женщин [45]. Не останавливаясь на результатах достаточно противоречивых данных по эффектам АСК как средства первичной профилактики наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений у женщин [46–48], приведем наиболее распространенную точку зрения, вытекающую из исследования Women's Health Study [49]. В этом исследовании отслежена судьба огромного (n = 39876 человек в возрасте старше 45 лет) числа женщин, прием АСК которыми снизил риск инсульта мозга на 24%, но не повлиял на риск смерти и ИМ. Исключением явились женщины пожилого (>65 лет) возраста, у которых АСК как средство первичной профилактики неблагоприятных кардиоваскулярных событий оказался эффективным [49]. Считается, что меньшая чувствительность женщин к АСК объясняет его невысокую эффективность у них в отношении предупреждения нефатальных инфарктов миокарда и риска сердечно-сосудистых событий (снижает на 29% против 39% у мужчин) [50].

В отношении другого антиагреганта – клопидогреля – публикации довольно противоречивы [51–54], убедительных данных по гендерспецифическим особенностям его действия на сегодняшний день нет [55].

Антагонисты кальция

В отличие от многих исследований по изучению основных кардиологических лекарственных средств в терапии КБС и ХСН, в большинстве испытаний антагонистов кальция (АК), проведенных у пациентов с АГ, соотношение мужчин и женщин было приблизи-

тельно равным. Основным выводом этих программ явилось то, что не установлено существенных гендерных различий по их влиянию на исходы течения АГ [56]; INSIGHT [57]; Syst-eur [58], STOP-Hypertension [59]; NORDIL [60]. Но в отношении отдельных АК установлены половые особенности их метаболизма, в частности тех препаратов, которые метаболизируются с участием СУРЗА4 [61] – дилтиазема, нифедипина и верапамила, их клиренс у женщин осуществляется быстрее, чем у мужчин за счет метаболизма в печени, а также более медленного уровня гломерулярной фильтрации [62]. Антигипертензивный эффект АК более выражен у женщин (ACCT) [63], особенно в возрасте после 60 лет, что объясняется более низким клиренсом АК [64].

Антиаритмические препараты

Для многих пациенток применение антиаритмических препаратов имеет жизненно важное значение, например, после перенесенного ИМ или страдающих ХСН. Но в большинстве исследований, посвященных эффективности и безопасности антиаритмической терапии, количество включенных женщин было крайне малым. Например, в программах по амиодарону EMAIT, CAMIAT [65, 66], GESICA [67] их было 16%, 18% и 19% соответственно, а в CHF Start [68] всего 1%. В то же время еще в 1920 г. H.C. Bazett [69] описал феномен удлиненного скорригированного интервала QT ЭКГ у женщин, который не наблюдается у детей, что говорит о связи изменений реполяризации ЭКГ с половыми гормонами [70, 71]. Это создает угрозу возникновения побочных эффектов при использовании многих лекарств, способных удлинять интервал QT, например, такого грозного осложнения, как torsades des pointes, 70% которого встречается именно у женщин [72]. По данным FDA, аритмогенный эффект антиаритмического лекарства, а также антибиотика эритромицина, наблюдается чаще (в 67% случаев) именно у женщин [73]. Считается, что потенциально наиболее опасными в плане провокации возникновения тахикардии torsades des pointes, вследствие удлинения сегмента QT ЭКГ у женщин являются антиаритмические препараты I и II классов [71], например, хидинин [74] и d, l–соталол [75]. Последний способен повышать смертность у пациенток, ранее перенесших ИМ (SWORD) [76]. Наиболее подвержены к удлинению QT ЭКГ женщины в период менструаций [77].

Статины

Известно, что статины метаболизируются в печени посредством энзимов семейства СУР [78–80]. Это предполагает разный отклик мужчин и женщин на прием этих лекарств. Действительно, установлено, что концентрация статинов в плазме крови у женщин выше, чем у мужчин [81], но это лишь повышает риск появления побочных реакций [82], но не влияет на эффективность статинов. В этом плане наиболее убедительные данные представлены в двух крупных исследованиях – LIPID (по правастатину) и HPS (по симвастатину). Результаты последнего получены на огромном фактическом материале (20 636 пациентов обоего пола, длительность наблюдения 5 лет). Прием симвастатина в дозе 40 мг снизил риск коронарной смерти на 18% ($p = 0{,}0005$), риск ИМ и мозгового инсульта (на 24 и 25%), независимо от исходного уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Уместно заметить, что более агрессивная терапия статинами ведет к большему успеху. Например, в исследовании TNT (10 001 пациент, наблюдение в среднем 4,9 лет) показано, что при использовании аторвастатина в больших дозах (80 мг в сутки) снижает риск опасных для жизни кардиоваскулярных событий на 22% больше по сравнению с дозой 10 мг и у мужчин и у женщин [83]. Опасение вызывает значительный рост печеночных трансаминаз (1,2% против 0,2%) при использовании больших доз аторвастатина, который расценивается гастроэнтерологами как «трансамит», хотя в гепатоцитах нет явлений воспаления.

Антиангинальные препараты

Нет убедительных данных о различии во влиянии антиангинальных препаратов у лиц разного пола. Особый интерес представляет влияние метаболически активной терапии на клинический статус пациентов с ИБС, нередко рефрактерных к традиционной антиангинальной терапии. В этом плане можно привести российский опыт полугодичного лечения 2258 пациентов, 40,7% из которых были женщины, триметазидином, проведенного в рамках многоцентрового исследования ПРИМА [84]. Добавление к стандартной терапии стабильной стенокардии триметазидина снизило потребность больных в нитроглицерине более чем в 3 раза, и этот полезный эффект лекарства не зависел от пола. Так же как и по данным исследования КОНТРОЛЬ, не выявлено различий в антиангинальной эффективности блокатора If тока ивабрадина у лиц разного пола [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что хотя в редакционной статье M. Stramla-Badiale и S.G. Priori [12] подчеркивается, что наибольший успех в области изучения гендерных особенностей действия различных лекарственных средств достигнут в США, тем не менее, FDA – организация, предъявляющая строгие требования к безопасности лекарственных препаратов, при внедрении в клиническую практику (период с 1995 г. по 2000 г.)

300 новых лекарств, только 163 препарата проанализировала с учетом половых различий, и 11 из них существенно различались по своей фармакокинетике у женщин и мужчин [59]. Учитывая этнические, генетические и географические различия необходимо шире проводить исследования с учетом гендерных особенностей и в других странах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M. European cardiovascular disease statistics. – 2008 edition. British Foundation statistics. 2008. http//www.hearstats.org/uploads(documents % 5 Cproof 30NOV 2007.pdf (9 June 2010).
2. Roger U.L., Go A.S, Lioud-Jones D.M. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update; a report from American Heart Association. Circulation. 2011; 123: 209–40.
3. Mosca L., Mochari-Greenberger H., Dolor R.J. et al. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010; 3:120–7.
4. Демографический ежегодник России. 2010: Стат. сб. Росстат. М., 2010. 525 с.
5. Jackson G. Stable angina: treatment selection. Heart and Metabolism. 2010: 46: 39–41.
6. The Task Force on the Management of Stable Angina pectoris of the European Society of Cardioogy. Guidelines on the management of stable angina pecrtoris. Eur Heart J. 2006; 27: 1341–81.
7. Mosca L., Benjamin E.J., Berrs K. et al. Effectiveness – based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update. A Guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(11): 1243–62.
8. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Российский кардиологический журнал 2008;4(72): 61–78.
9. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Общество специалистов по проблемам женского здоровья. Ред. Глезер М.Г. Ткачева О.Н. М.: Медиком, 2010; 48 с.
10. Терещенко С.Н., Атрощенко Е.С., Жиров И.В. Особенности патогенеза и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин. Кардиология 2006; 10: 30–35.
11. Maas A.H. E. M., van der Schouw Y. T., Regitz-Zagrosek V. et. al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 Sept. 2010. Eur Heart J. 2011; 32(11): 1362–8.
12. Stamba-Badiale M., Priore S.G. Gender – specific prescription for cardiovascular diseases? Eur Heart J. 2005; 26(16): 1571–2.
13. Meilohm B., Beierie I., Derenatorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 329–42.
14. Liu K., Ballew C., Jakobs D.R. et. al. Ethic differences in blood pressure, pulse rate, and related characteristics in young adults. The CARDIA study. Hypertension. 1989;14: 218–26.
15. Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrate. Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 33–60.
16. Wolbold R., Klein K., Burk O. et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology 2003; 38: 978–88.
17. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female – specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease. Eur Heart J. 2005; 26: 1585–95.
18. Fischer M., Baessler H., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res. 2002; 53: 672–7.
19. Harrison-Bernard L.M., Morris B.L., Floras J.S. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1-receptor and salt sensitivity. Hypertension. 2003; 42: 1152–63.
20. Harvey P.J., Morris B.L., Miller J.A., Floras J.S. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to ortostasis in healthy postmenopausal women. Hypertension. 2005; 45: 399–405.
21. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000; 36: 780–9.
22. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.E. et al. Efficacy of angiotensin– converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1529–38.
23. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. for the ACE inhibitor myocardial infarction collaborative group. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure on left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patents. Lancet. 2000; 355: 1575–81.
24. Gleiter C.H., Morike K.E. Clinical pharmacokinetics of Candersartan. Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 7–17.
25. Israili Z. H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. J Hum Hypertens. 2000; 14: 73–86.
26. Vachharajani N.N., Shyu W.C., Smith R.A., Green D.S. The effects of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan. Br J Clin Pharmacol. 1998; 46: 611–3.
27. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone in morbidity and mortality in patients with sever heart failure. N Engl J Med. 1999; 341: 709–17.
28. Pitt B., Remme W.J., Zonnad F. et al. Eplerenon Post– Acute Myocardial Infarction Heart Failure Effecacy and Survival study investigators. Eplerenon, a selective aldosterone blocker, in

patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; 348: 1309–21.
29. Mackay F.J., Pearce G.L., Mann R. D. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? Br J Clin Pharmacol. 1999; 4: 111–4.
30. Strocchi E., Malini P.L. Valtancoh G. et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. Drug Invest. 1999; 4: 69–72.
31. Thawornkaiwong A., Preawnim S., Wattanapermpool J. Upregulation of β1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts. Life Sci. 2003; 72: 1813–24.
32. Hogstedt S., Linberg B., Rane A. Increased oral clearance of metoprolol in pregnancy. Eur J Clin Pharmacol. 1983; 24: 217–20.
33. Wadelius M., Darj E., Erenne G., Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. Clin Pharmacol Ther. 1997; 62: 400–7.
34. Luzier A.B., Killian A., Wilson J.H. et al. Gender-related effects of metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1999; 66: 594–601.
35. Olsson G., Wilkstrand J., Warnold I. et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J. 1992; 13: 28–32.
36. Tabassome S., Mary-Krause M., Funce-Bwerntano C. et al. on behalf of the CIBIS II Investigators. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficifncy Bisoprolol Study (CIBIS II). Circulation. 2001; 103: 375–80.
37. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/ XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/ XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT– HF). Lancet. 1999; 353: 2001–7.
38. Ghali J.K., Pina I.L., Gottlieb S.S., Deedwania P.C., Wikstrand J.C. MERIT-HF Study Group.Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). Circulation. 2002 Apr 2; 105(13): 1585–91.
39. Pacer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002; 106: 2194–9.
40. Rathore S.S., Wang Y., Krumholz H. M. Sex-based differences in the effect of digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. N Engl J Med. 2002; 347: 1403–11.
41. Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y. et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003; 289: 871–8.
42. Green H.J., Duscha B.D., Sullivan M.J. et al. Normal sceletual muscle Na(+)– K(+) pump concentration in patients with chronic heart failure. Muscle Nerve. 2001; 24: 69–76.
43. Smith J.B., Wade M.B., Fineberg N.S., Weinberger M.H. Influence of race, sex, and blood pressure on erythrocyte sodium transport in humans. Hypertension. 1988; 12: 251–8.
44. Ho P.G., Triggs E.L., Borne D.W., Heazlewood V.J. The effect of age and sex on the disposition of acetylsalicyl acid and its metabolites. Br J Clin Pharmacol. 1985; 19: 675–84.
45. Spranger M., Aspey B. S., Harrison M. J. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. Stroke 1989; 20: 34–7.
46. Manson J.E., Stampfler M.J., Colditz G.A. et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. JAMA. 1991; 266: 521–7.
47. Kjeldsen S.E., Kolloch R.E., Leonetti G. et al. for the HOT Study Group. Influence of gender and age on the preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and age on the preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicyl acid. The HOT study. J Hypertens. 2000; 18: 629–42.
48. de Gaetano G, Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet. 2001; 357: 89–95.
49. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.-M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005; 352: 1293–1304.
50. Buckley R. Are treatment effects different in women? MD Conference Express. 2011: 35.
51. Physicians, Desk Reference 2005; editorial 59; www.pdr.net
52. Steinhuble S.R., Berg P.B., Malinin A.L. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneons coronary intervention. JAMA. 2002; 288: 2411–20.
53. Cannon C.P, CAPRI Investigators. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atererothrombosis (CAPRI trial). Am J Cardiol. 2002; 90: 760–2.
54. Bertrand M.E., Rupprecht H.-J., Urban P., Gershlink A.H. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopedine in combination with aspirin after coronary stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). Circulation. 2000; 102: 624–9.
55. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female – specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease. Eur Heart J. 2005; 26(16): 1585–95.
56. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.
57. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and normality in patients randomize to double-blined treatment with

long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000; 356: 366–72.

58. Fagard R.H., Steassen J.A., Thijs L. et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Circulation. 2000; 102: 1139–44.
59. Hansson L., Lindholm L. H., Ekborn T. et al. for the STOP–Hypertension-2 study group. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet. 1999; 354: 1751–6.
60. Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertesen J.O. et al. for the NORDIL Study Group. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. J Hypertens. 2002; 20: 1231–7.
61. Krecic-Shepard M.E., Barras C.R., Slimko J.et al. Faster clearance of sustained release verapamil in men versus women: continuing observations on sex-specific differences after oral administration of verapamil. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68: 268–92.
62. Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response. Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Women's Health. 2005; 14: 19–29.
63. Kloner R.A., Sowers J.R., Dibona G.F. et al. for the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex-and age–related antihypertensive effects of amlodipine. Am J Cardiol. 1996; 77: 713–33.
64. Schwartz J.B., Capili H., Daugherty J. Aging of women alters s–verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacodynamics Clin Pharmacol Ther. 1994; 55: 509–17.
65. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al. for the European Myocardial Infarct Amiodaron Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. Lancet. 1997; 349: 667–74.
66. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R. et al. for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature repolarisations: CAMIAT. Lancet. 1997; 349: 675–82.
67. Doval H.C., Nul D.R.,Granselli H.O. et al. for Gruppo de Estudio de la Sobrevida en la Insufficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet. 1994; 344: 493–8.
68. Massie B.M., Fisher S.G. Radford M. et al. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-Stat Investi-gators. Circulation. 1996; 93: 2128–34.
69. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart. 1920; 7: 353–70.
70. Merry M., Benhorin J., Alberti M. et al. Electrocardiographic guantitation of ventricular repolarization. Circulation. 1989; 80: 1301–8.
71. Rautaharju P.M., Zhou S.H., Wong S. et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. Can Cardiol. 1992; 8: 690–5.
72. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T. et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. JAMA. 1993; 270: 2590–7.
73. Drici M.D., Knollmann B.C., Wang W.X., Woosley R. Cardiac action of erythromycin. JAMA. 1998; 280: 1774–6.
74. Benton R.E., Sale M., Flockhart D.A., Woosley R.L. Greater guanidine-induced QT prolongation in women. Clin. Pharmacol Ther. 2000; 67: 413–8.
75. Lehmann M.N., Hardy S., Archibald D. et al. Sex differences in risk of torsades de pointes with d, l-sotalol. Circulation. 1996; 94: 2535–41.
76. Pratt C.M., Camm A.J., Cooper P.L. for the SWORD Investigators. Mortality and the Survival With ORal D-Sotalol (SWORD) trial: why did patients die? Am Cardiol.1998; 81: 869–76.
77. Rodriguez I., Killborn M.J., Liu X.K. et al. Drug-induced QT prolongation in women during the menostrual cycle. JAMA. 2001; 285: 1322–6.
78. Gibson D.M., Bron N.J., Richens A. et al. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. J Clin Pharmacol. 1996; 36: 242–6.
79. Cheng H., Rogers J.D., Sweany A.E. et al. Influence of age and gender on the plasma profiles of 3– hydroxyl-3-methylglutaryl-coenzime A (HM 6-CoA) reductase inhibitory activity following multiple doses of lovastatin and simvastatin. Pharm Res. 1992; 9: 1629–33.
80. Martin P.D., Dane A.L., Nwose O. M. et al. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatine: a new HMG-CoA reductase inhibitor. J Clin Pharm. 2002; 42: 1116–21.
81. Isaacsohn J., Zinny M., Mazzu A. et al Influence of gender on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of cerivastatin in healthy adults. Eur J Clin Pharmacol. 2001; 56: 897–903.
82. FDA. CDER. Report No: http: www.fda.gov/cder/foi/label2001/207S6lbl.pdf.
83. Wenger N.K., Lewis S.J., Welty F.K., et al. TNT Steering Committee and Investigators. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study. Heart. 2008; 94(4): 434–9.
84. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА. Сравнение клинического эффекта триметазидина МВ у женщин и мужчин. Кардиология 2011; 51(6): 11–5.
85. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность ивабрадина у мужчин и женщин со стабильной стенокардией, получающих бета-адреноблокатор. Результаты исследования КОНТРОЛЬ. Проблемы женского здоровья 2010; 5(4): 5–17.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У БЕРЕМЕННЫХ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Обзор посвящен оценке влияния железодефицитной анемии на течение беременности, состояние плода и родов. Освещены причины и частота развития железодефицитной анемии, а также необходимый диагностический минимум оценки состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с этим заболеванием. Дана оценка роли профилактических мероприятий и лечения железодефицитной анемии.

Ключевые слова: беременность, железодефицитная анемия, фетоплацентарный комплекс.

Overview shows impact assessment of iron deficiency anemia on pregnancy, fetus and act of delivery. Discussed in detail the causes and frequency of iron deficiency anemia, and the required diagnostic minimum of assessment of fetoplacental complex in pregnant women with the disease. We evaluated the role of prevention and treatment of iron deficiency anemia.

Key words: pregnancy, iron deficiency anemia, fetoplacental complex.

Х.М.Даниялова[1], М.М.Умаханова[2], Г.Л.Доронин[1], М.В.Мазуркевич[1], З.В.Хасикова[3]

[1] ГБУ ЗМ Родильный Дом №26, Москва
[2] ГКБ № 13 г. Москва
[3] ГБУ ЗМ Родильный дом №8, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Даниялова Хадижа Митхатовна, *аспирантка кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета МГМСУ*

Адрес: *123182, Москва, ул. Сосновая, 11*
тел.: *(915) 262-33-69*
e-mail: *Daniyalova_hadizha@mail.ru*

Железодефицитная анемия. Частота развития. Предпосылки

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это заболевание, при котором снижается уровень гемоглобина и содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. В результате чего нарушается образование гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях [1, 2].

Умеренный, иногда скрытый дефицит железа развивается при каждой беременности, но особенно часто данное состояние наблюдается у повторнородящих и многорожавших женщин [3–5]. Так, например, потери железа при каждой беременности, в родах и за время лактации составляют 700–900 мг (до 1 г) железа. Организм в состоянии восстановить запасы железа в течение 4–5 лет. Если перерыв между родами меньше этого срока, у женщины неизбежно развивается анемия, так же как и у женщин, имеющих более 4 детей [5–7].

К развитию ЖДА у беременных предрасполагают следующие факторы: недостаточное поступление железа с пищей, нарушение всасывания железа в связи с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, часто повторяющиеся кровотечения. При истощенных запасах железа, что нередко наблюдается у повторно- и многорожавших женщин, даже при адекватном поступлении алиментарного железа по мере увеличения срока беременности развивается анемия [4, 7].

Стоит обратить внимание на тот факт, что беременность у многих женщин наступает на фоне латентного дефицита железа, то есть снижения сывороточного ферритина и трансферрина в крови, при нормальном уровне гемоглобина и количестве эритроцитов. По данным С.А. Хотимченко и В.Б. Спиричева, дефицит нутриентов и ряда эссенциальных микроэлементов (селена, йода, цинка, железа), выявленный у девочек Москвы, способствует усугублению экстрагенитальной заболеваемости, и анемия не является исключением [8]. Распространенность ЖДА в странах Европы составляет 16%, в развивающихся странах около – 45%, в России – 41,8% [9]. Восполняется же дефицит железа алиментарно лишь у 40% женщин в течение 2–3 лет, а в 60% случаев дефицит железа переходит в гестационную ЖДА.

Стоит отметить, что у пациенток и врачей имеет место недостаточно серьезное отношение к ЖДА как к банальному осложнению беременности, которое основано на научно устаревших представлениях о взаимосвязи это-

го состояния только со снижением концентрации сывороточного железа и эритроцитов. При этом недостаточно внимания уделяется гипоксическому синдрому, который оказывает влияние на весь организм, где матка, плацента и плод не являются исключением.

Влияние ЖДА на течение беременности, родов и состояние плода

При ЖДА у 40–50% беременных развивается гестоз [8, 10], преимущественно отечно-протеинурическая форма, причиной которой является выраженная гипопротеинемия и гипоальбуминемия [5, 6, 11]. Невынашивание беременности наблюдается в 2–3 раза чаще, чем у соматически здоровых женщин [12, 13]. Преждевременные роды наступают у 11–42% пациенток [13, 14]. Даже при латентной форме ЖДА у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и гестоза [6, 14].

Гипотония матки и слабость родовой деятельности развивается у 10–15% рожениц. Это обусловлено низкими концентрациями серотонина в крови, а также развивающимся метаболическим ацидозом [6, 15]. В последующем слабость родовой деятельности провоцирует развитие гипотонического кровотечения, а наличие гипокоакуляции при тяжелых формах анемии часто осложняется возникновением коагулопатических кровотечений в последовом или раннем послеродовом периоде [6]. Гипотонические кровотечения в родах возникают у 10% рожениц [16–18]. Частым осложнением родов у женщин с ЖДА является несвоевременное излитие околоплодных вод (в 18,5–50% случаях) [18–20]. Также послеродовый период может осложняться гнойно-септическими заболеваниями у 12% и гипогалактией у 38% женщин [3, 18].

При анемиях фетоплацентарная недостаточность носит вторичный характер. Следует учитывать длительность воздействия анемического синдрома на формирующуюся фетоплацентарную систему. Чем длительнее женщина страдает ЖДА, тем выраженнее будут ее неблагоприятные воздействия на протекание беременности состояние плода, а также течение и исход родов. Если при физиологической беременности, становление маточно-плацентарного кровотока полностью завершается к 17 неделе гестации, то при ЖДА спиральные артерии матки не претерпевают должных гестационных изменений, не закручиваются в спираль (остаются прямыми) [3]. При этом не происходит необходимой перестройки эндометриального и миометриального сегментов в маточно-плацентарных артериях плацентарного ложа. Это, в свою очередь, приводит к незрелости и нарушению структуры ворсин хориона, вторичной плацентарной недостаточности, по интенсивности коррелирующей с тяжестью анемического синдрома.

Если беременность наступила на фоне ЖДА, то уже на ранних сроках гипоксия приведет к недостаточности первой волны инвазии трофобласта и формированию гипоплазии плаценты. Беременность развивается в неполноценном эндометрии, а недостаточность плацентарного ложа матки и хориона, а в дальнейшем плаценты, становится первым звеном в развитии фетоплацентарной недостаточности [3].

Таким образом, ангиопатия сосудов матки (мультифакторная), гемическая гипоксия, уменьшение структурных фосфолипидов в мембранах клеток приводят к развитию холестериноза, как «болезни накопления», то есть уменьшению эссенциальных фосфолипидов, основная роль которых – обеспечение текучести и пластичности клеточных мембран, или диффузии. Соотношение холестерин/фосфолипиды в основном и определяет текучесть, либо жесткость клеточной мембраны. И поэтому по мере уменьшения эссенциальных фосфолипидов их место занимает холестерин. Холестерин же несколько отличается по своему строению от фосфолипидов и делает клеточную мембрану более плотной, непроницаемой, следовательно, уменьшается диффузия клеток [19, 20]. Состояние холестериноза в свою очередь приводит к снижению активности ангиотензин-превращающего фермента в клетках плацентарного ложа матки, тем самым снижается инвазивная активность цитотрофобласта [19–21]. Таким образом, происходит недостаточность первой и второй волны инвазии цитотрофобласта, неравномерное созревание ворсинчатого древа и появление многоядерных гигантских клеток (клеток эндотелия с нарушенным цитокинезом, при котором деление клеток происходит не полностью и клетка становится многоядерной и увеличенной в размерах в миометрольном сегменте матки. Это состояние приводит к возникновению субкомпенсированной или декомпенсированной фазы недостаточности плацентарного ложа матки, с последующей неизбежной внутриутробной задержкой роста плода.

Диагностика состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с ЖДА

С целью диагностики состояния фетоплацентарного комплекса используют несколько методов.

Фетометрия – это метод ультразвукового определения размеров плода, который используют для определения точного срока беременности, внутриутробного состояния плода. Отставание фетометрических показателей от акушерского срока беременности на две и более недели рассматривают, как внутриутробную задержку развития плода вследствие фетоплацентарной недостаточности.

Плацентография – рутинный метод исследования, при правильном проведении которого еще на доклинической стадии фетоплацентарной недостаточности можно определить степень и прогноз заболевания, определить параметры плаценты (локализация, толщина и степень зрелости).

Кардиотокография (КТГ) – это метод функциональной оценки состояния плода во время беременности на основании регистрации ЧСС и их изменений в зависимости от тонуса матки, действия внешних раздражителей или активности самого плода. КТГ является информативным скрининговым методом исследования, начиная с 28–30 недели. Следует отметить, что исследование должно проходить не менее 40–60 минут, расшифровка должна быть компьютерная, так как при расшифровке врачом отмечается очень много погрешностей, субъективизм. По рекомендациям ВОЗ кардиотокография не должна быть рутинной процедурой. Но накопленный за 15 лет опыт повсеместного проведения КТГ во время беременности и в родах позволяет достоверно снизить перинатальную смертность, так как КТГ является очень чувствительным методом диагностики страданий плода, еще на до клинической стадии, а следовательно, при вовремя проведенном КТГ своевременно решается вопрос о дальнейшей тактике ведения пациенток [8, 25, 26].

Допплерометрия – современный информативный метод исследования, основанный на оценке кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, правой и левой маточных артериях и средней мозговой артерии плода [21, 22].

Изменения показателей допплерометрии свидетельствуют о нарушениях маточно-плацентарного кровотока (I А степень) плодо-плацентарного кровотока (I Б степень) или, в целом, нарушениях состояния плодо-маточно-плацентарного (II степень, с сохранным конечным диастолическим кровотоком и III степень, с отсутствием кровотока или реверсным диастолическим кровотоком). Причем нарушения в вышеуказанных сегментах мать-плацента-плод прямо пропорциональны степени тяжести и длительности анемии. Спорен вопрос о ценности допплерометрии в качестве скриннингового метода исследования во II и III триместрах, с целью диагностики фетоплацентарной недостаточности. Есть данные, что изолированное исследование, например средней мозговой артерии у плода, не представляет диагностической ценности [3, 23, 24]. Другие авторы считают, что оценка кровотока в средней мозговой артерии является наилучшим неинвазивным тестом для диагностики фетоплацентарной недостаточности [23]. Очевидно, что оценка кривых скоростей кровотока должна быть комплексной. Как бы противоречивы не были данные о целесообразности допплерометрии в акушерской практике, нужно понимать, что на сегодняшний день аналогов этому методу исследования нет.

Проблема ранней, наиболее информативной диагностики и прогностической значимости проводимой профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с ЖДА далека от окончательного решения и требует дальнейшего изучения.

Профилактика и лечение железодефицитной анемии

Лечение и профилактика ЖДА должны быть комплексными [26, 27]. Поэтому основой патогенетической терапии ЖДА, наряду с диетой, являются препараты железа [28, 29]. Назначать препараты железа следует с момента выявления заболевания. Поступающее в организм лекарственное железо депонируется в форме ферритина и гемосидерина и только потом мобилизуется для гемоглобинообразования. В обзорных статьях Л.И. Дворецкого и М.М. Шехтмана [1, 19] указывается, что лечение лучше проводить препаратами железа для приема внутрь (удобство применения, лучшая переносимость), и оно должно быть длительным. По данным ВОЗ, еще около 2 недель после нормализации гематологических показателей. Стоит отметить, что в ближайшие дни и недели лечения сдвиг гематологических показателей обычно отсутствует. Подъем ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) отмечается на 8–12-й день при адекватном назначении препаратов железа в достаточной дозе, увеличение гемоглобина – к концу 3-й недели, а нормализация показателей красной крови наступает только через 5–8 недель лечения [1, 9, 31]. Однако общее состояние больных улучшается гораздо раньше. ВОЗ рекомендуют после 2–3-месячного лечения и ликвидации гематологической картины анемии не прекращать терапии, а только уменьшить вдвое дозу того препарата, который больная принимала.

Профилактическое лечение проводят курсами по 2–3 недели, с перерывами в 2–3 недели, начи-

ная с 12–14-й недели, всего – 3–5 курсов за время беременности.

Нет необходимости начинать профилактику раньше, так как ферропрофилатика с 12–14-й недели гарантирует оптимальное депонирование железа в организме до конца беременности [28–31].

На сегодняшнем рынке существует достаточное количество препаратов железа, у каждого есть и плюсы, и минусы.

Как видно из таблицы, препаратов для лечения ЖДА достаточно много. Идеальный противоанемический препарат должен содержать оптимальное количество железа. По рекомендациям ВОЗ, при лечении анемии суточная доза железа должна быть не менее 100 мг, а как видно из таблицы, для многих препаратов это означает прием очень большого количества таблеток, что не очень удобно для пациентки. Препарат должен оказывать минималь-

Таблица

Сравнительная характеристика препаратов железа*

Препарат	Форма соединения железа в препарате	Форма выпуска	Количество активного железа в лекарственной форме
Актиферрин	Сульфат железа	капсулы сироп капли	34,5 мг в 1 капсуле 34,5 мг в 5 мл сиропа 9,8 мг в 1 мл капель
Актиферрин композитум	Сульфат железа	капсулы	34,5 мг в 1 капсуле
Гемофер пролангатум	Сульфат железа	драже	105 мг в 1 драже
Гино-тардиферон	Сульфат железа	таблетки	80 мг в 1 таблетке
Сорбифер дурулес	Сульфат железа	таблетки	100 мг в 1 таблетке
Тардиферон	Сульфат железа	таблетки	80 мг в 1 таблетке
Тотема	Глюконат железа	раствор для приема внутрь	5 мг в 1 мл раствора
Ферроград С	Сульфат железа	таблетки	105 мг в 1 таблетке
Ферро-градумет	Сульфат железа	таблетки	105 мг в 1 таблетке
Ферроград фолик	Сульфат железа	таблетки	105 мг в 1 таблетке
Ферроплекс	Сульфат железа	драже	50 мг в 1 драже
Ферроплект	Сульфат железа	таблетки	50 мг в 1 таблетке
Фефол	Сульфат железа	капсулы	15 мг в 1 капсуле
Фенюльс	Сульфат железа	капсулы	45 мг в 1 капсуле
Ферро-фольгама	Сульфат железа	капсулы	37 мг в 1 капсуле
Железа фумарат	Фумарат железа	таблетки	65 мг в 1 таблетке
Ферретаб комп.	Фумарат железа	капсулы	50 мг в 1 капсуле
Ферронат	Фумарат железа	суспензия	30 мг в 1 мл
Хефенол	Фумарат железа	капсулы	100 мг в 1 капсуле
Ферронал	Глюконат железа	таблетки	300 мг в 1 таблетке
Апо-ферроглюконат	Глюконат железа	таблетки	33 мг в 1 таблетке
Железа глюконат	Глюконат железа	таблетки	300 мг в одной таблетке
Гемофер	Хлорид железа	раствор для приема внутрь	1,5 мг в 1 капле
Мальтофер	Fe-гидроксид-полимальтоза	капли сироп таблетки раствор для приема внутрь	50 мг в 1 мл капель 50 мг в 5 мл сиропа 100 мг в 1 таблетке 100 мг в 1 флаконе
Мальтофер ФОЛ	Fe-гидроксид-полимальтоза	таблетки	100 мг в 1 таблетке
Феррум лек	Fe-гидроксид-полимальтоза	сироп таблетки	50 мг в 5 мл сиропа 100 мг в 1 таблетке
Ферлатум	Протеинсукцинилат железа	раствор для приема внутрь	2,7 мг в 1 мл

Примечание. * – препараты, зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации (Государственный реестр лекарственных средств, 1996; Регистр лекарственных средств России 2008/2009, 1997; Vidal, 2007–2009).

ные побочные эффекты, иметь простую схему применения и наилучшее соотношение эффективность/цена. Однако многие железосодержащие препараты обладают рядом недостатков, создающих проблемы при их использовании: неприятные органолептические свойства, низкая биодоступность, способность раздражать слизистую желудочно-кишечного тракта, что вызывает диспептические явления [32–33].

Одним из препаратов, отвечающим всем вышеперечисленным требованиям, является Мальтофер Фол® (Vifor Int., Швейцария/Такеда, Япония). Этот препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроокиси железа 3-валентного (Fe^{3+}). Следует отметить, что данный макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечном тракте. Как следствие, хорошо переносится всеми пациентками. Структура Мальтофер Фол® сходна с естественным соединением железа ферритина. Благодаря такому сходству, Fe^{3+} поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Наиболее активный процесс всасывания происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Всосавшееся железо связывается с ферритином и хранится в организме, преимущественно в печени. Затем в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроокиси железа (Fe^{3+}), не обладает прооксидантными свойствами, в отличие от простых солей железа. Существует корреляция между выраженностью дефицита железа и уровнем его всасывания (чем больше выраженность дефицита железа, тем лучше всасывание). Препарат Мальтофер Фол® не вызывает окрашивания эмали зубов, что тоже является очень большим плюсом для пациентов. Жевательные таблетки Мальтофер® не имеют «металлического вкуса». Суточную дозу можно принимать в один прием. Относительно короткие курсы профилактики от 3–4 недель и лечения от 6–8 недель, в зависимости от степени тяжести анемии. Неоспоримый плюс Мальтофер Фол® – невозможность его передозировки, что свойственно для других солей железа, которые всасываются по градиенту концентрации, и связано с тем, что сродство железа и ферритина позволяет Fe^{3+} из кишечника поступать в кровь только путем активного всасывания.

Учитывая все вышеизложенное касательно железосодержащего препарата мальтофер, его можно рекомендовать беременным для профилактики и лечения ЖДА различной степени тяжести.

Ранняя диагностика, профилактика и лечение ЖДА, несомненно, улучшает течение беременности, состояние фетоплацентарной системы, течение родов и послеродового периода и перинатальные исходы [35, 36].

Это доказывает исследование, проведенное Л.М.Казаковой [37], которая в течение 3 лет наблюдала детей, матери которых профилактически лечились во время беременности. Все дети родились здоровыми, и на протяжении 3 лет жизни показатели красной крови у них были в норме; эти дети редко болели. У 36% детей, матери которых не принимали во время беременности препараты железа, на 1-м году жизни развилась ЖДА, 26% этих детей часто болели.

Таким образом, ввиду высокой распространенности ЖДА и возможного неблагоприятного воздействия на течение беременности, состояние плода и роды, данная проблема требует комплексного и системного подхода, конечной целью которого является повышение качества материнского и детского здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. Русский медицинский журнал. 1997; 5(19): 12–4.
2. Акушерство. Национальное руководство. Ред. Айламазян Э.К. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 345 с.
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status praesens, 2011; 688 с.
4. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц: Учебное пособие. М.: Медицина, 2009: 34 с.
5. Омаров С-М.А., Омаров Н.С-М., Давыдова Б.Г. Ведение беременности и родов у женщин с гестозом в сочетании с анемией: Материалы II Российского форума «Мать и дитя». 2000; 116–7.
6. Давыдова Б.Г., Омаров С-М.А. Перинатальные аспекты у женщин с сочетанием гестоза и ЖДА: Материалы II российского форума «Мать и дитя», 2000; 356–7.
7. Захаров Ю.М., Капелько В.И., Магазаник Л.Г. и др. Современный курс классической физиологии: Избранные лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 383 с.
8. Хотимченко С.А., Спиричев В.Б. Микронутриенты – важнейший фактор сбалансированного питания. Журнал гинекология. 2002; 4(3): 12–7.
9. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения железодефицитной анемии. Русский медицинский журнал. 2010; 10(17): 22–6.
10. Аверьянова С.Г. Морфологические изменения зрелой плаценты при анемии беременных. Медицина, 1980: 123.
11. Лазович Н.М. Анемия у беременных с ранними токсикозами. Акушерство и гинекология. 1997; 4(2): 54–5.

12. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2005; 23 с.
13. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В., Федорова Ю.В. Принципы профилактики и лечения железодефицитных анемий у беременных. Consilium medicum. 2007; 9 (2): 45–8.
14. Машьянова И.А., Меднис И.М., Новоенко Н.В. Циклическая организация метаболизма и функции фагоцитов периферической крови при беременности, осложненной нарушением обмена железа. 7 съезд акушеров гинекологов Москва: Тез. докл. 2007; 96–104.
15. Захаров Ю.М., Капелько В.И., Магазаник Л.Г. и др. Современный курс классической физиологии: Избранные лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 56.
16. Мартиросян С.В. Профилактика осложнений беременности и родов при железодефицитной анемии на Крайнем Севере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006: 21 с.
17. Павлов К.А, Дубова Е.А., Щёголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. Акушерство и гинекология. 2011; 3: 11–6.
18. Лукьянова Е.В., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушений формирования ворсинчатого дерева. Акушерство и гинекология. 2001; 1: 27–31.
19. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. Гинекология. 2004; 6(4): 68–76.
20. Демихов В.Г., Климовская Е.В., Миров И.М. и др. Эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии беременных. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 32–5.
21. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. М.: МедЭкспертПресс, 2010; 124 с.
22. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. М.: МедЭкспертПресс, 2010; 132 с.
23. Beaufrere B., Bresson J.L., Briend A. et al. Iron and pregnancy. Arch Pediatr. 1995; 1(6) 1209–18.
24. Conrad M.E. Iron Overloading Disorders and Iron Regulation. Seminars in Hematology. W.B. Saunders Company. 1998; 1(12): 1–4.
25. Word Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva. 2001; 7(3): 132–7.
26. Habek D. Successful of the B-Lynch compression suture in the management of massive postpartum hemorrhage: case reports and review. Arch Gynecol Obstet. 2006; 273.
27. Бурлев В.А. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина у беременных с гестозом. Вопр. гин. акуш. и перинатол. 2007; 6(6): 16–21.
28. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. М.: МедЭкспертПресс, 2009; 78 с.
29. Абдулаева Д.Н., Мансуров А.Т. Ультразвуковая характеристика плода при железодефицитной анемии беременных. Таллин: ТГУ, 1988; 38 с.
30. Бонарцев П.Д., Асымбекова Г.У. Исследования ультраструктурного состояния компонентов периферической крови у беременных с риском развития плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 1996; 6: 12–7.
31. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 2003; 123с.
32. Агеева М. И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Видар, 2000; 112 с.
33. Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 46с.
34. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Алгоритмы диагностики и лечения гинекологических заболеваний. М.: Литтерра, 2008; 23–6.
35. Ziaei S. Iron status markers in nonanemic pregnant women with and without iron supplementation. Int J Gynaecol Obstet. 2008; 100(2): 130–2.
36. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Железодефицитные состояния у женщин в различные возрастные периоды. Когда назначать Ферлатум. Русский Медицинский Журнал. 2007; 3(15): 189–93.
37. Казакова Л.М. Железодефицитная анемия у беременных. Мед. помощь. 1993; 1: 15–7.

Мальтофер® Фол

Вкусное и полезное железо

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (100 мг) + фолиевая кислота (0,35 мг)

Takeda

Vifor International

- *Высокий профиль безопасности — низкий риск возникновения побочных эффектов [3]*
- *Быстрое восполнение дефицита железа [1]*
- *Лечение и профилактика железодефицитной анемии у женщин и беременных*
- *Оптимальное сочетание железа и фолиевой кислоты в одной таблетке [2]*

1 Beruti, E. (1978) Oral treatment of multi-deficiency anemias of pregnant women with a combination of ferric polymaltose, folic acid and vitamin B12. Study report. 2 Geisser, P., Hohl, H., and Mueller, A/ (1987) Klinishe Wirksamkeit dreier verschiedener Eisenpraparate an schwangeren. Schweiz. Apothek 14: 393-398. 3 Jacobs, P., Wood, I., and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77-83. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. П № 011982/01. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru

Показания: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа и фолиевой кислоты, в том числе до, во время и после беременности. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко (больше или равно 0,001% и меньше 0,01%) могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея, а также аллергические реакции на фолиевую кислоту. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Дозировка препарата и продолжительность терапии зависят от выраженности дефицита железа. Суточная доза препарата может приниматься один раз в день. Мальтофер® Фол в таблетках следует принимать во время или сразу после еды. Их можно разжевывать или глотать целиком. Лечение клинически выраженного дефицита железа: 1 таблетка 1–3 раза в день в течение 3–5 месяцев. После этого прием препарата следует продолжить в течение еще нескольких месяцев для того, чтобы восстановить запасы железа в организме (1 таблетка в день). Беременным женщинам следует принимать 1 таблетку Мальтофер® Фол 2–3 раза в день до нормализации гемоглобина. Затем терапию следует продолжить в дозировке 1 таблетка в день как минимум до родов, для восстановления запасов железа. Для терапии латентного дефицита железа и для профилактики недостаточности железа и фолиевой кислоты пациентам следует принимать 1 таблетку препарата в день. Особые указания: одна таблетка Мальтофер® Фол содержит 0.04 хлебных единиц, что необходимо учитывать при назначении препарата пациентам с сахарным диабетом. Дата выпуска рекламы: февраль 2013.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В статье рассматриваются вопросы ведения послеродового периода у женщин с эпилепсией, противоэпилептическая терапия, контроль над эпилептическими припадками, научные и клинические подходы к грудному вскармливанию, послеродовая депрессия.

Ключевые слова: эпилепсия, женщина, грудное вскармливание, послеродовая депрессия.

The article presents the questions of the postpartum period in women with epilepsy, antiepileptic therapy, control of seizures, the scientific and clinical approaches to breastfeeding, postpartum depression.

Key words: epilepsy, woman, breastfeeding, postpartum depression.

Д.В.Дмитренко[1,2], Н.А.Шнайдер[1,2], А.Т.Егорова[1], Н.В.Жирова[1,2], Т.Ю.Елизарьева[1,3]
[1]Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
[2]Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск
[3]Красноярский краевой консультативно-диагностический центр медицинской генетики

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Дмитренко Диана Викторовна, *к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, невролог-эпилептолог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники*
Адрес: *660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*
Тел.: *(391) 221-00-46*
e-mail: *mart2802@yandex.ru*

Послеродовый период для женщин, страдающих эпилепсией, является уязвимым в связи с изменением фармакокинетики противоэпилептических препаратов (ПЭП), нарушением сна, проблемами грудного вскармливания и послеродовой депрессией, что может привести к учащению эпилептических припадков. Обеспокоенность по поводу содержания ПЭП в грудном молоке и влияния на ребенка, нарушение сна, связанное с грудным вскармливанием, приводят к прекращению грудного вскармливания некоторыми женщинами.

Важным вопросом ведения послеродового периода у женщин, страдающих эпилепсией и принимающих ПЭП, является грудное вскармливание. Большинство женщин с эпилепсией, принимающих ПЭП, могут кормить грудью успешно, без осложнений. Однако уровень грудного вскармливания даже в развитых странах в последние годы низкий (42–74,6%) [1, 2]. Исключительно грудное вскармливание в течение 3 и 6 месяцев использовали только 35% и 14,8% женщин соответственно [1].

Грудное вскармливание имеет множество краткосрочных и долгосрочных преимуществ, как для здоровья матери, так и для детского здоровья (иммунитета, роста и развития) [3]. Грудное вскармливание для женщины снижает риск развития сахарного диабета, рака молочной железы и рака яичников, у детей – снижает риск ушных инфекций, астмы, желудочно-кишечных заболеваний, ожирения, лейкемии и синдрома внезапной детской смерти [4]. Грудное вскармливание способствует формированию психологической привязанности матери и ребенка.

Большинство женщин отказываются от грудного вскармливания, опасаясь влияния ПЭП на ребенка. Однако через грудное молоко ребенок получает меньшее количество лекарственного препарата, чем через плаценту во время внутриутробного развития. Считается, что выгоды от лактации перевешивают риски воздействия ПЭП [4]. Количество ПЭП, который выделяется в грудное молоко, зависит от многих факторов, в том числе: от химических свойств, концентрации препарата в сыворотке крови матери, обмена веществ матери, состава грудного молока. Состав грудного молока меняется со временем. Молозиво, которое выделяется в первые дни после родов, имеет высокое содержание антител и относительно больше белка и меньше жира, чем более зрелое молоко. Свойства препарата, которые определяют его секрецию в грудное молоко, включают его молекулярный вес, связывание с белками, липофильность. Чем меньше молекулярная масса, тем меньше связывание с белками и выше липофильность, соответственно – выше уровень фильтрации в грудное молоко [3].

Фармакокинетика ПЭП изменяется во время беременности и возвращается в исходное состояние только через 3 месяца после родоразрешения [5]. Это делает секрецию ПЭП в грудное молоко динамичной во времени. Другие факторы, влияющие на фильтрацию ПЭП в грудное молоко, включают время от приема ПЭП до кормления, частоту дозирования лекарственного препарата, частоту кормления грудью и продолжительность грудного вскармливания. По сравнению с взрослыми, новорожденные, особенно недоношенные, имеют незрелые ферменты печени и замедленную почечную экскрецию, что потенциально ведет к накоплению ПЭП в сыворотке крови. Описаны следующие симптомы у новорожденных, мамы которых принимают ПЭП: седативный эффект, сонливость, раздражительность, чрезмерный плач, изменение режима сна, рвота, затруднение кормления, тремор. Побочные эффекты ПЭП из грудного молока наиболее часто встречаются у детей младше 6 месяцев, что совпадает со временем грудного вскармливания. По данным исследования S. Ito, из почти 900 женщин, принимавших ПЭП во время кормления грудью, только 10% сообщили о незначительных воздействиях на ребенка, но ни один не был медицинским случаем [6].

Содержание ПЭП в грудном молоке

По данным Американской академии неврологии (AAN) и Американской академии педиатрии (AAP), примидон, леветирацетам, габапентин, ламотриджин и топирамат проникают в грудное молоко в клинически значимых концентрациях [7]. Вальпроаты, фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин фильтруются в грудное молоко в клинически незначимых количествах [8]. Баланс риска и преимущества грудного вскармливания требует тщательного рассмотрения у женщин, принимающих барбитураты и бензодиазепины [9]. Уровень фенобарбитала и примидона в сыворотке крови у новорожденных выше, чем в сыворотке крови матери, что приводит к седативному эффекту [10]. На фоне приема диазепама у новорожденных развивается вялость, потеря веса и седативный эффект [8]. Поэтому не рекомендуется кормить ребенка грудью во время приема матерью этих ПЭП.

В целом, большинство лекарств, применяемых для лечения эпилепсии, экскретируется в грудное молоко в небольших количествах, особенно ПЭП с высокой белковосвязывающей способностью (например, вальпроаты, карбамазепин, фенитоин), поэтому данные ПЭП совместимы с лактацией [8].

Исследования образцов грудного молока у матерей, принимающих вальпроаты, в 44,4% случаев показали очень низкую концентрацию вальпроевой кислоты в молоке – 0,4 до 3,9 мкг/мл (в среднем 1,9 ± 1,2 мкг/мл) [12]. В 6 случаях уровень вальпроевой кислоты в грудном молоке варьировался в пределах 0,9–2,3% от ее концентрации в сыворотке крови матери [13]. Описан только 1 случай развития нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ) у ребенка на фоне грудного вскармливания при приеме вальпроатов. Эти нарушения исчезли при прекращении грудного вскармливания [14]. Таким образом, вальпроевая кислота считается совместимой с грудным вскармливанием из-за высокого связывания с белками плазмы крови и низкой экскреции в грудное молоко [14].

Содержание фенитоина в сыворотке крови у детей, находящихся на грудном вскармливании, на очень низком уровне (<5% материнской концентрации ПЭП) [15]. Однако возможно накопление фе-

Таблица 1

Концентрация противоэпилептических препаратов в грудном молоке [11]

ПЭП	Соотношение концентрации ПЭП грудное молоко/кровь матери	$T_{1/2}$ у взрослых (часы)	$T_{1/2}$ у младенцев (часы)
Карбамазепин	0,4–0,6	8–25	8–28
Фенитоин	0,18–0,4	12–50	15–105
Фенобарбитал	0,36–0,6	75–126	45–500
Этосуксимид	0,8–0,9	32–60	32–40
Примидон	0,7–0,9	4–12	7–60
Вальпроаты	0,01–0,10	6–18	30–60
Ламотриджин	0,6	–	–
Топирамат	0,69–0,86	–	–
Зонизамид	0,41–0,93	63	61–109
Леветирацетам	3,09	–	–

нитоина в крови у новорожденных, что связано с их генетически детерминированными особенностями метаболизма этого ПЭП в печени (так называемые «медленные метаболизаторы»). С 1954 г. зарегистрирован один случай, описывающий метгемоглобинемию, сонливость, снижение сосательного рефлекса у ребенка при грудном вскармливании на фоне приема матерью фенитоина [16]. Как и вальпроаты, фенитоин считается совместимым с грудным вскармливанием из-за высокого связывания с белками и минимальной экскрецией в грудное молоко.

Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 36,4% от уровня в сыворотке крови матери [17]. Описано два случая развития НЛЯ у детей при грудном вскармливании в виде дисфункции печени и лекарственного гепатита [18, 19].

Содержание ламотриджина в грудном молоке составляет 41,3% от уровня этого ПЭП в сыворотке крови матери. Зарегистрирован один случай мягкой тромбоцитопении у новорожденного при грудном вскармливании на фоне приема ламотриджина [20]. В одном случае на фоне полного грудного вскармливания зарегистрирован эпизод апноэ, но уровень ламотриджина на момент события составлял 4,87 мкг/мл по сравнению с 7,71 мкг/мл через 12,5 часов после рождения [21]. Хотя глюкуронидация у новорожденных детей еще не сформирована (ферменты печени, которые участвуют в метаболизме ламотриджина, увеличиваются до уровня взрослого человека примерно в возрасте 20 месяцев), проведенные ранее исследования показывали, что ламотриджин не накапливается в сыворотке крови у детей [22]. Таким образом, соотношение риска и пользы от грудного вскармливания при приеме матерью ламотриджина остается дискутабельным.

В исследованиях S.I. Johannessen и соавт. (2005), T. Tomson и соавт. (2007) было показано, что соотношение концентрации леветирацетама в грудном молоке к его концентрации в сыворотке крови матери составляет 1,00–1,05. Концентрация же леветирацетама в сыворотке крови ребенка находится на очень низком уровне (13% от концентрации в сыворотке крови матери, или от 10 до 15 мкм) [23, 24].

Отношение концентрации топирамата в грудном молоке к концентрации в сыворотке крови матери составляет 0,86 (диапазон 0,67–1,1) в возрастном диапазоне от 2 до 3 недель после рождения и на 1 и 3 месяцах жизни. В возрасте от двух до трех недель дети имели едва заметный уровень топирамата (> 0,9 мкм) в сыворотке крови, что не может быть определено количественно. Только у одного ребенка регистрировалась диарея [25].

У матерей, принимающих зонизамид, от 41% до 57% препарата выделяется в грудное молоко [26]. Однако сообщений о НЛЯ у новорожденных детей на фоне приема зонизамида матерью не зарегистрировано, что связано с малым числом исследований.

Младенцы могут накапливать фенобарбитал и примидон в сыворотке крови, так что осторожность неонатологов оправдана при решении вопроса в пользу грудного вскармливания – такой новорожденный должен активно наблюдаться в динамике для исключения развития НЛЯ. Действие «новых» ПЭП (лакосамид, прегабалин, ретигабин, руфинамид, вигабатрин, габапентин, окскарбазепин) на новорожденных при грудном вскармливании в настоящее время неизвестно. Как правило, не рекомендуется грудное вскармливание новорожденных, рожденных женщинами, принимающими «новые» ПЭП, особенно если препараты не принимались ранее (во время вынашивания настоящей беременности).

Коррекция противоэпилептической терапии в послеродовом периоде

Во время вынашивания беременности суточная дозировка многих ПЭП увеличивается в связи со снижением уровня препарата в сыворотке крови или учащением эпилептических припадков [27–30]. В послеродовом периоде уровень большинства ПЭП постепенно увеличивается и достигает исходного значения на 10-й неделе после родоразрешения [5, 31]. Это может привести к достижению повышенной или токсичной концентрации ПЭП в сыворотке крови, поэтому концентрация ПЭП в сыворотке крови должна тщательно контролироваться в динамике с помощью терапевтического лекарственного мониторинга. При необходимости неврологом-эпилептологом проводится коррекция (снижение) дозы ПЭП.

Уровень ламотриджина в сыворотке крови матери увеличивается и достигает исходного на 2–3-й неделе после родов. В связи с этим, в первые несколько дней после родоразрешения необходимо проведение коррекции разовой и суточной дозировки ламотриджина под контролем терапевтического лекарственного мониторинга [28, 32].

Эпилептические припадки в послеродовом периоде

В послеродовом периоде, как и во время беременности, важно обеспечение безопасности матери и ребенка при развитии эпилептических припадков. Неизбежная депривация сна, обусловленная уходом за ребенком и ночными кормлениями,

возможные пропуски приема ПЭП из-за усталости или низкой комплаентности матери, могут увеличить риск срыва ремиссии или учащения эпилептических приступов. Кроме того, физические и эмоциональные проблемы в послеродовом периоде делают женщин, страдающих эпилепсией, особенно уязвимыми. В исследовании J. Bagshaw и соавт. (2008), проведенном в Великобритании, показано, что женщины более обеспокоены рисками по уходу за своим ребенком, вопросами о возможности грудного вскармливания, в то время как вопросы противоэпилептической терапии их интересуют меньше [33].

Депривация сна

Депривация сна в послеродовом периоде характерна для всех матерей, но для женщин с эпилепсией имеет первостепенное значение для определения прогноза течения заболевания [33]. Организация режима сна и бодрствования, избегание сокращения продолжительности ночного сна (депривации сна) являются важными шагами для предотвращения эпилептических припадков. Необходимо достижение взаимопонимания с членами семьи пациентки (помощь мужа, родственников или няни). Уход за ребенком в ночное время, включая его кормление, могут осуществлять родственники пациентки. Для ночного кормления можно использовать сцеженное грудное молоко или докармливать ребенка искусственной смесью. Кормление и пеленание ребенка в течение первых двух недель после родоразрешения рекомендуется осуществлять в положении матери лежа или сидя с целью профилактики травм младенца при возникновении эпилептических припадков в послеродовом периоде. Особое внимание следует уделить разъяснению пациентке опасности даже коротких и редких миоклоний верхних конечностей при уходе за ребенком, поскольку этот вид эпилептических приступов могут игнорировать (диссимулировать) у себя женщины с миоклоническими формами эпилепсии (например, с юношеской миоклонической эпилепсией).

При развитии ауры или простого фокального эпилептического приступа, для которого характерно сохранение уровня сознания, матери, страдающей эпилепсией, необходимо в кратчайшие сроки (от нескольких секунд до 1–2 минут) положить ребенка в безопасное место в связи с высоким риском развития вторично-генерализованного судорожного припадка. Для матерей с миоклоническими припадками необходимо избегать депривации сна, приема спиртных напитков и ограничивать уход за ребенком в утренние часы, когда учащается миоклонус верхних (чаще) и/или (реже) нижних конечностей и повышается риск травматизации ребенка при падении. Купание и уход за ребенком для женщин, страдающих эпилепсией с сохраняющимися эпилептическими припадками, в одиночку не рекомендуется.

Когнитивные нарушения

Информация о когнитивных и поведенческих нарушениях у детей, рожденных от женщин с эпилепсией, принимающих ПЭП и осуществлявших грудное вскармливание, ограничена [34, 35]. Недавние исследования показали отрицательное влияние вальпроатов на вербальный IQ у детей, по сравнению с карбамазепином, фенитоином, а также по сравнению с детьми, не получающими ПЭП внутриутробно [34, 36–38]. Дети, рожденные от матерей, принимавших вальпроаты, имели значительно более низкий уровень IQ, чем дети от матерей, применявших другие ПЭП (карбамазепин, ламотриджин, фенитоин). Уровни IQ не отличались среди детей, чье развитие подвергалось влиянию других трех ПЭП. Наблюдалась статистически значимая корреляция между дозами вальпроатов, принимаемых во время вынашивания беременности, и детским IQ. Дети, подвергавшиеся трансплацентарному влиянию низких доз вальпроатов, когда беременная женщина получала менее 1000 мг/сут, не отличались по величине IQ от тех детей, которые были рождены женщинами, получавшими другие ПЭП. В целом, уровень IQ у детей при приеме матерьми во время вынашивания настоящей беременности вальпроатов в низких и средних дозах (до 1000 мг/сут) находился в пределах нормы [38].

Депрессия

Послеродовая депрессия характеризуется перепадами настроения, раздражительностью, плаксивостью, усталостью и растерянностью, обычно развивается в первые несколько недель после родов и часто носит преходящий характер. Около 15% женщин в популяции имеют послеродовую депрессию [39]. Психотерапия и антидепрессанты (при необходимости) являются идеальным лечением. Однако, с одной стороны, психотерапия в послеродовом периоде недоступна для многих женщин, особенно проживающих вне крупных городов. С другой стороны, многие женщины не хотят принимать дополнительные лекарства при кормлении ребенка грудью, и их опасения вполне оправданы.

Два исследования показали, что тяжесть послеродовой депрессии выше у женщин, страдающих

эпилепсией, по сравнению с общепопуляционной [40, 41]. В исследовании послеродовой депрессии, проведенной K. Turner и соавт. с использованием Эдинбургской шкалы постанатальной депрессии (Edinburgh Postnatal Depression Scale) было показано, что 29% женщин с эпилепсией имели послеродовую депрессию в сравнении с 11% женщин контрольной группы [40]. В исследовании M. Galanti и соавт., проведенном с использованием Шкалы депрессии Бека, у 25% женщин с эпилепсией выявлена послеродовая депрессия [41]. Степень и частота развития послеродовой депрессии в большей мере ассоциировались с политерапией ПЭП, а не с конкретным ПЭП.

В целом, женщины, страдающие эпилепсией, имеют достаточно широкий спектр факторов риска развития послеродовой депрессии [40]: изначально у таких женщин по сравнению с популяционным отмечен более высокий уровень депрессии, связанный с эпилепсией; эпилептические припадки могут мешать уходу за новорожденным и приводить к ограничению мобильности и социального взаимодействия у женщин с эпилепсией, которые остро нуждаются в психологической поддержке со стороны своего лечащего врача и своей семьи в послеродовом периоде. Обсуждение вопроса о возможности развития послеродовой депрессии во время беременности и повышение уровня знаний женщинами и членами ее семьи о повышенном риске ее развития после родоразрешения могут помочь раннему выявлению этого осложнения и оказанию своевременной специализированной помощи.

Рекомендации по ведению послеродового периода

Учитывая особенности течения послеродового периода у женщин с эпилепсией, нами предложен рекомендательный протокол, который внедрен в клиническую практику на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Его цель – улучшение оказания медицинской помощи данной категории пациенток, снижение показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Ключевые моменты рекомендательного протокола:

- соблюдение режима сна и бодрствования;
- определение уровня концентрации ПЭП в сыворотке крови в динамике (терапевтический лекарственный мониторинг) и индивидуального (генетически детерминированного) профиля метаболизма ПЭП;
- грудное вскармливание не противопоказано (в случае приема фенобарбитала, гексамедина, суксилепа – вопрос о грудном вскармливании решается индивидуально),
- отказ от грудного вскармливания, в большинстве случаев, не обоснован, так как во время вынашивания беременности трансплацентарный перенос ПЭП в кровь плода обычно выше, чем его экскреция с молоком матери в послеродовом периоде;
- при сохранении или появлении простых и комплексных фокальных, миоклонических и вторично-генерализованных эпилептических припадков необходимо постоянное нахождение с роженицей родственников во время ухода за ребенком (грудное вскармливание новорожденного необходимо осуществлять в положении матери лежа для избежания травматизации новорожденных);
- рекомендуется сцеживание молока и осуществление ночного кормления ребенка грудным молоком родственниками пациентки, в то время как больная эпилепсией женщина в ночное время суток должна спать (депривация ночного сна может привести к срыву ремиссии заболевания или учащению эпилептических припадков);
- появление у родильницы сонливости, нистагма, атаксии, тошноты требует срочного исследования уровня ПЭП в сыворотке крови (интоксикация ПЭП в данном случае может быть обусловлена относительным повышением уровня их концентрации вследствие снижения общей массы тела женщины в послеродовом периоде, кровопотери в родах, изменения абсорбции ПЭП и других факторов);
- возможно исследование концентрации ПЭП в сыворотке крови новорожденного при развитии НЛЯ (чаще при приеме матерями высоких дозировок ПЭП или при политерапии);
- амбулаторный видео-ЭЭГ-мониторинг с длительностью мониторирования фоновой ЭЭГ не менее 60 минут (проведение пробы с гипервентиляцией в послеродовом периоде возможно, но проба с депривацией сна не желательна и проводится только при наличии показаний не ранее 3 месяца после родоразрешения); при ночном характере эпилептических припадков методом первого выбора является ночной видео-ЭЭГ-мониторинг.

Планирование последующей беременности

Планирование последующей беременности должно осуществляться при достижении медикаментозной ремиссии эпилепсии сроком не менее 2 лет. Исходя из принципов партнерства «врач – больной», все женщины, больные эпилепсией,

Таблица 2

Влияние противоэпилептических препаратов на эффективность гормональных контрацептивов [51, 56–58]

ПЭП, уменьшающие эффективность гормональных контрацептивов	ПЭП, не влияющие на уровень гормональных контрацептивов
Карбамазепин	Этосуксимид
Фенитоин	Вальпроаты
Фенобарбитал	Габапентин
Гексамидин	Ламотриджин
Бензонал	Тиагабин
Примидон	Леветирацетам
Окскарбазепин	Зонизамид
Топирамат (в дозе более 200 мг в сутки)	

должны быть информированы врачами (неврологом-эпилептологом и акушером-гинекологом) о возможных осложнениях течения эпилепсии и беременности, риске ВПР и вероятности наследования ребенком эпилепсии [42]. Акушер-гинеколог проводит лечение с целью нормализации менструальной функции (до 40% женщин больных эпилепсией имеют различные отклонения длительности и характеристик менструального цикла) [43], а невролог-эпилептолог корригирует противоэпилептическую терапию для достижения ремиссии эпилепсии, минимизации НЛЯ и тератогенного потенциала ПЭП [44].

Необходима медико-генетическая консультация семьи на стадии планирования беременности с целью исключения наследственной патологии и обсуждения риска наследования эпилепсии.

Контрацепция

До достижения стойкой медикаментозной ремиссии эпилепсии актуальной является проблема выбора метода контрацепции [45]. У женщин, страдающих эпилепсией, предпочтительнее использовать барьерные методы контрацепции. С одной стороны, применение эстрогенсодержащих оральных контрацептивов не желательно в связи с высоким эпилептогенным потенциалом эстрогенов (эстрадиола) [46–48]. С другой стороны, монокомпонентные прогестеронсодержащие контрацептивы не приемлемы для контрацепции при совместном применении с фермент-индуцирующими ПЭП [49]. Ряд ПЭП (*табл. 2*) индуцируют цитохром Р450 печени, с помощью которого происходит метаболизм половых стероидных гормонов, что может привести к их ускоренному метаболизму и наступлению нежелательной овуляции у женщин, принимающих оральные контрацептивы или другие гормональные формы контроля над рождаемостью [50–55].

Применение импланта левоноргестрела (норплант) у больных эпилепсией, принимающих фермент-индуцирующие ПЭП, неэффективно [58]. Использование гормональных контрацептивов длительного действия, например медроксипрогестерона ацетата (депо-провера), совместно с фермент-индуцирующими ПЭП возможно, но если укорачивается интервал до последней инъекции с 12 до 10 недель. Прием гормональных контрацептивов после незащищенного полового контакта требует удвоения дозы гормонов при приеме фермент-индуцирующих ПЭП.

Таким образом, при любых сомнениях в эффективности гормональной контрацепции у больных эпилепсией женщин следует рекомендовать барьерные методы контрацепции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение послеродового периода у женщин, страдающих эпилепсией, – сложная задача, которая требует тесного взаимодействия и комплаентности (сотрудничества) между лечащим врачом-неврологом, акушером-гинекологом, медицинским генетиком, пациенткой и ее родственниками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breastfeeding report card-United States, 2011. Centers for Disease Control and Prevention. 2011: 1–4.
2. Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. Neurology. 2010; 75(22): 1954–60.
3. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2005; 115(2): 496–506.

4. Klein A. The Postpartum Period in Women with Epilepsy. Neurol Clin. 2012; 30(3): 867–75.
5. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Neurology. 1998; 51(4): 944–8.
6. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med. 2000; 343(2): 118–26.
7. Harden C.L., Pennell PB, Koppel B.S. et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009; 73: 142–9.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001; 108(3): 776–89.
9. Kaneko S., Sato T., Suzuki K. The levels of anticonvulsants in breast milk. Br J Clin Pharmacol. 1979; 7(6): 624–7.
10. Rauchenzauner M., Kiechl-Kohlendorfer U., Rostasy K., et al. Old and new antiepileptic drugs during pregnancy and lactation-report of a case. Epilepsy Behav 2011; 20(4): 719–20.
11. Pennell P.B. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. 2003; 61(6 Suppl 2): S35–42.
12. von Unruh G.E., Froescher W., Hoffmann F., Niesen M. Valproic acid in breast milk: how much is really there? Ther Drug Monit. 1984; 6(3): 272–6.
13. Piontek C.M., Baab S., Peindl K.S. et al. Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs. J Clin Psychiatry. 2000; 61(3): 170–2.
14. Stahl M.M., Neiderud J., Vinge E. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. J Pediatr. 1997; 130(6): 1001–3.
15. Steen B., Rane A., Lonnerholm G. et al. Phenytoin excretion in human breast milk and plasma levels in nursed infants. Ther Drug Monit. 1982; 4(4): 331–4.
16. Finch E., Lorber J. Methaemoglobinaemia in the newborn probably due to phenytoin excreted in human milk. J Obstet Gynaecol Br Emp. 1954; 61(6): 833–4.
17. Froescher W., Eichelbaum M., Niesen M., et al. Carbamazepine levels in breast milk. Ther Drug Monit. 1984; 6(3): 266–71.
18. Shimoyama R., Ohkubo T., Sugawara K. Monitoring of carbamazepine and carbamazepine 10, 11-epoxide in breast milk and plasma by high-performance liquid chromatography. Ann Clin Biochem. 2000; 37(Pt 2): 210–5.
19. Chaudron L.H., Jefferson J.W. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. J Clin Psychiatry. 2000; 61(2): 79–90.
20. Fotopoulou C., Kretz R., Bauer S. et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. Epilepsy Res. 2009; 85(1): 60–4.
21. Nordmo E., Aronsen L., Wasland K. et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. Ann Pharmacother. 2009; 43(11): 1893–7.
22. Miyagi S.J., Collier A.C. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. Drug Metab Dispos. 2007; 35(9): 1587–92.
23. Tomson T., Palm R., Kallen K. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. Epilepsia. 2007; 48(6): 1111–6.
24. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. Epilepsia. 2005; 46(5): 775–7.
25. Ohman I., Vitols S., Luef G. et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. Epilepsia. 2002; 43(10): 1157–60.
26. Kawada K., Itoh S., Kusaka T. et al. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. Brain Dev. 2002; 24(2): 95–7.
27. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. Neurol Clin. 2004; 22(4): 799–820.
28. Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. Acta Neurol Scand. 2012; 126(1): 1–4.
29. Поверенова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А. и др. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией. Мед альманах 2011; 14(1): 180–3.
30. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Егорова А.Т. и др. Алгоритм ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией. Проблемы женского здоровья 2012; 7(2): 63–69.
31. Tomson T., Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. Clin Pharm. 2007; 46(3): 209–219.
32. Pennell P.B., Newport D.J., Stowe Z.N. et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. Neurology. 2004; 62(2): 292–5.
33. Bagshaw J., Crawford P., Chappell B. Problems that mothers' with epilepsy experience when caring for their children. Seizure. 2008; 17(1): 42–8.
34. Adab N., Kini U., Vinten J. et al. The long term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psych. 2004; 75(11): 1575–83.
35. Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В., Кожокару А.Б. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2010; 3 (прил. Эпилепсия): 25–30.
36. Bromley R., Mawer G., Love J. et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: A prospective report. Epilepsia. 2010; 51(10): 2058–65.
37. Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V. et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology. 2004; 62(1): 28–32.

38. Eriksson K., Viinikainen K., Monkkonen A. et al. Children exposed to valproate in utero: population based evalution of risk and confounding factors for long-term neurocognitive development. Epilepsy Res. 2005; 65(3): 189–200.
39. Pearlstein T., Howard M, Salisbury A. et al. Postpartum depression. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200(4): 357–64.
40. Turner K., Piazzini A., Franza A. et al. Postpartum depression in women with epilepsy versus women without epilepsy. Epilepsy Behav. 2006; 9(2): 293–7.
41. Galanti M., Newport D.J., Pennell P.B. et al. Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study. Epilepsy Behav. 2009; 16(3): 426–430.
42. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2009; 1(1): 8–13.
43. Брагинская С.Г, Карлов В.А., Жидкова И.А. и др. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2009; 109(11): 31–6.
44. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и др. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противоэпилептических препаратов у женщин, больных эпилепсией. Проблемы женского здоровья 2011; 6(2): 74–8.
45. Адамян Л.В., Жидкова И.А., Берсенева В.В. и др. Выбор метода контрацепции у женщин, страдающих эпилепсией. Фарматека, 2012; 4(237): 14–9.
46. Smith S.S. Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long term effect. Brain Res. 1989; 503(2): 354–357.
47. Foldvary-Schaefer N., Harden C., Herzog A., Falcone T. Hormones and seizures. Cleve Clin J Med. 2004; 71(Suppl 2): S11–8.
48. Wong M., Moss R. Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. J Neurosci. 1992; 12(8): 3217–25.
49. Davis A.R., Westhoff C.L., Stanczyk F.Z. Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. Epilepsia. 2011; 52(2): 243–7
50. Janz D., Schmidt D. Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. Lancet. 1974; 1(7866): 1113.
51. Guberman A. Hormonal contraception and epilepsy. Neurology. 1999; 53(4 Suppl 1): 38–40.
52. Davis A.R., Pack A.M., Yoon A. et al. Reproductive history, sexual behavior and use of contraception in women with epilepsy. Contraception. 2008; 77(6): 405–9.
53. Doose D.R., Wang S., Padmanabhan M. et al Effect of Topiramate or Carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing Norethindrone and Ethinylestradiol in healthy obese and non-obese female subjects. Epilepsia. 2003; 44(4): 540–9.
54. Pack A., Davis A.R., Kritzer J. et al. Anti-epileptic drugs: are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? Epilepsy Behav. 2009; 14(4): 640–4.
55. Sidhu J., Job S., Singh S. et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamics consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. Br J Clin Pharmacol. 2006; 61(2): 191–9.
56. Krauss G., Brandt J., Campbell M. et al Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. Neurology. 1996; 46(6): 1534–9.
57. Rosenfeld W., Doose D., Walker S. et al. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. Epilepsia. 1997; 38(3): 317–23.
58. Shane-McWhorter L., Cerveny J., MacFarlane L. et al. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. Pharmacotherapy. 1998; 18(6): 1360–4.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЯГКИХ МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК И СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЖЕНЩИН, СТРАДАВШИХ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

При патоморфологическом исследовании мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений от 15 женщин, страдавших сосудистой энцефалопатией, и 15 женщин, страдавших хронической алкогольной интоксикацией, были выявлены в целом однотипные изменения в виде распространенного склероза в строме мягких мозговых оболочек и в стенке сосудов, однако при хронической алкогольной интоксикации дополнительно выявлялись изменения в виде кровоизлияний, васкулитов и отложения гиалина.

Ключевые слова: энцефалопатия, мозговые оболочки, артериальная гипертензия, хроническая алкогольная интоксикация.

At post mortem examination the meninges and cerebral vascular plexus of the 15 women who suffered from vascular encephalopathy and 15 women with chronic alcohol intoxication, revealed the same type of change in the form of common sclerosis in the stroma of the meninges and in the vessels wall. However, in chronic alcohol intoxication, in addition to detect changes in the form of hemorrhage, vasculitis, and hyaline deposits.

Key words: encephalopathy, meninges, hypertension, chronic alcohol intoxication.

Ю.А.Шепелева, Э.Н.Лаврова, Л.Б.Тарасова, Е.Е.Хохлова
Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова Министерства Здравоохранения и Соцразвития, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Шепелева Ю.А., *врач-патологоанатом ГКБ № 7, г. Москвы,* ***Адрес:*** *115446, Москва, Коломенский проезд, 4,* ***тел.:*** *(499) 782-30-50* ***e-mail:*** *yuliya-shepeleva@list.ru*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время уделяется большое значение изменениям сосудов вещества головного мозга, мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений при различной патологии. Однако структуре мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений головного мозга в норме и патологии посвящены единичные научные исследования [1–6].

В норме головной мозг защищен не только костями черепа, но и тремя соединительнотканными мозговыми оболочками. Непосредственно к мозгу прилежит наружная – твердая мозговая оболочка. Затем следует средняя – паутинная и, наконец, внутренняя – мягкая мозговая оболочка. Оболочки фиксируют и защищают головной мозг, выполняют амортизационную роль и участвуют в выработке и циркуляции спинномозговой жидкости (СМЖ) [2, 3].

При эмбриональном развитии у плода функционирование оболочек головного мозга происходит поэтапно. Это связано со сменой ликворной трофики на сосудистую. С 6-го месяца эмбрионального развития формируются срединные и боковые отверстия 4-го желудочка. Ликвор из желудочков головного мозга, поступая на его наружную поверхность, разделяет единую мягкопаутинную оболочку на две. Это приводит к разветвлению первичной капиллярной сети на две части: глубокую, образующую сосуды мягкой мозговой оболочки, и поверхностную, обеспечивающую трофику твердой мозговой оболочки и черепа.

Между твердой и мягкой мозговыми оболочками располагается паутинная оболочка. В паутинной оболочке выделяют две составные части: слой, обращенный и контактирующий с твердой оболочкой с ее субдуральным пространством, и трабекулы, объединяющие паутинную оболочку с мягкой в единую оболочку. Между трабекулами паутинной оболочки располагается субарахноидальное пространство со СМЖ, являющейся гидравлической подушкой. Субарахноидальное пространство сообщается с желудочками головного мозга. Субарахноидальное пространство исчезает над поверхностью извилин полушарий, где паутинная и мягкая оболочка могут срастаться. И напротив, субарахноидальное пространство может расширяться и формировать цистерны над углублениями, не заходя в них [7–9].

Паутинная оболочка состоит из бессосудистой соединительной ткани с

большим количеством фибробластов, коллагеновых волокон и небольшим количеством эластических волокон. Снаружи и изнутри ее соединительная ткань, соответственно обращенная в субдуральное и субарахноидальное пространство, выстлана слоем уплощенных плоских глиальных клеток (менингоциты), как и в твердой мозговой оболочке. Эти клетки похожи на малодифференцированные фибробласты. В них мало органелл. Их плазмолеммы образуют плотные межклеточные контакты, не позволяющие проникать СМЖ из субарахноидального в субдуральное пространство.

Некоторые участки паутинной оболочки проникают в твердую и заканчиваются выпячиваниями – ворсинками в венозных синусах твердой мозговой оболочки.

Ворсинки паутинной оболочки имеют грибовидную форму. В их соединительной ткани нет сосудов, но располагается сеть щелевидных пространств. В них СМЖ отделена от крови синусов слоем глиальных клеток и эндотелием. Ворсинки паутинной оболочки реабсорбируют цереброспинальную жидкость в кровь венозных синусов. С возрастом нарастает количество ворсинок и их размеры.

Мягкая мозговая оболочка представлена рыхлой соединительной тканью с переплетающимися пучками коллагеновых волокон и сетью эластических. Эта оболочка содержит множество фенестрированных капилляров.

Нервные волокна, сопровождающие сосуды, образуют периваскулярное, адвентициальное и интрамуральное нервные сплетения. Мягкая мозговая оболочка покрыта как со стороны, обращенной к паутинной оболочке в субарахноидальное пространство, а так и на поверхности, обращенной к ткани мозга, плоскими клетками – менингоэпителием. Мягкая мозговая оболочка с кровеносными сосудами, повторяя рельеф борозд и извилин мозга, следует за ними. Что касается достаточно крупных кровеносных сосудов, то они проникают в мозг через своеобразные ходы – тоннели – периваскулярные пространства, покрытые мягкой мозговой оболочкой. Периваскулярное пространство сообщается с субарахноидальным пространством [2, 3, 7–10].

Сосудистые сплетения желудочков головного мозга представляют собой ветвящиеся складки – выпячивания мягкой мозговой оболочки с эпендимоцитами, вдающиеся в пространство желудочков мозга. Они вырабатывают СМЖ и являются местом расположения гематоликворного барьера. Сосудистые сплетения локализуются в области крыши 3 и 4 желудочков и в стенке боковых желудочков. Желудочки мозга со СМЖ сообщаются с субарахноидальным пространством и центральным каналом спинного мозга.

Вся система циркуляции спинномозговой жидкости выстлана изнутри эпендимоцитами – клетками кубической формы с микроворсинками и ресничками. Наряду с этим, некоторые эпендимоциты приобретают особую специфику и носят название хороидные эпендимоциты (или танициты). Хороидные эпендимоциты располагаются снаружи сосудистых сплетений с множеством микроворсинок. Кроме того, на поверхности сосудистых сплетений имеются уплощенные перемещающиеся клетки, носящие название клеток Колмера. Эти клетки являются макрофагами, происходящими из моноцитов крови. Хороидные эпендимоциты отделены базальной мембраной от подлежащей соединительной ткани. В соединительной ткани стромы сосудистых сплетений имеются фибробласты, тучные клетки и макрофаги. Клетки хороидной эпендимы, участвуя в выработке спинномозговой жидкости, секретируют некоторые белки, а также частично поглощают продукты метаболизма и медикаменты [2, 3, 5].

В ЦНС не имеется лимфатических сосудов, поэтому роль сосудистых сплетений крайне важна.

Имеются единичные сообщения о морфологических изменениях мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений желудочков головного мозга при сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) [6, 11].

Цель нашего исследования – на секционном материале изучить морфологические изменения в мягких мозговых оболочках и сосудистых сплетениях головного мозга при сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической алкогольной интоксикации, провести сравнение этих изменений при данных патологических процессах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На аутопсийном материале изучены образцы мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга от 30 женщин в возрасте от 50 до 70 лет, смерть которых наступила от дисциркуляторной энцефалопатии (15 наблюдений) и ХАИ (15 наблюдений).

Материал, взятый для гистологического исследования, фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон с докраской на эластические волокна фукселином. Проводили морфометрические исследования с подсчетом площади сечения эпендимоцитов, сосудов (по методу Автандилова) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе морфологических изменений в мягких мозговых оболочках и сосудистых сплетениях го-

ловного мозга при ХАИ были выявлены следующие процессы: во всех наблюдениях отмечалось нарушение проницаемости стенок сосудов, выявлялись очаговые диапедезные кровоизлияния в некоторых случаях с отложением гемосидерина. Наряду с этим отмечались очаговые разрастания соединительной ткани, не только в сосудах микроциркуляторного русла, но и в артериях более крупного калибра, что приводило к нарастающей редукции сосудистого русла, в пяти наблюдениях видны были очаговые скопления гиалиноподобного вещества («алкогольный гиалин»), который определялся при длительном течении ХАИ. В трех наблюдениях при ХАИ определялись очаговые периваскулярные воспалительные инфильтраты, представленные преимущественно круглоклеточными элементами. В 15 наблюдениях на первый план наряду с дистрофическими и некротическими процессами при ХАИ выступали изменения в сосудах мягкой мозговой оболочки. Во всех наблюдениях мягкие мозговые оболочки были утолщены, с выраженным фиброзом стенок и гомогенизацией базальных мембран сосудов.

Таким образом, при ХАИ отмечался целый ряд изменений преимущественно в сосудах мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений, которые в дальнейшем приводили к дистрофическим изменениям клеток головного мозга, их некрозу, выраженному отеку вещества головного мозга.

При анализе морфологических изменений в мягких мозговых оболочках и компонентах сосудистых сплетений головного мозга наибольшие изменения были выявлены у больных с длительным течением артериальной гипертензии (более 15 лет).

Наибольшие изменения выявлялись в элементах микроциркуляторного русла, наряду с уменьшением их просвета, извитым ходом, при количественном анализе достоверно было выявлено уменьшение площади капилляров. На отдельных участках происходила редукция сосудов с выраженным склерозом и образованием соединительнотканных элементов. В некоторых наблюдениях стенки сосудов (преимущественно сосудистых сплетений боковых желудочков) были утолщены, гиалинизированы, отмечалась пролиферация клеток фибробластического ряда и гладкомышечных клеток, которые принимали участие в процессах склероза.

В компонентах сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга отмечались уменьшение высоты и ширины ворсин хороидных эпендимоцитов, ядра клеток становились вытянутыми, а их площадь уменьшалась. В веществе головного мозга наряду с выраженным периваскулярным и перицеллюлярным отеком выявлялись дистрофические изменения в нервных клетках, но в меньшей степени выраженные, чем при ХАИ. Процессы склероза в мягких мозговых оболочках и сосудистых сплетениях при дисциркуляторной энцефалопатии сопровождались уменьшением кровообращения и выработки спинномозговой жидкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следовательно, как при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии, так и при хронической алкогольной интоксикации на первый план выступали изменения сосудов мягких мозговых оболочек и сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга, однако при дисциркуляторной энцефалопатии изменения сосудов с выраженным их склерозом преобладали.

При ХАИ у больных во всех наблюдениях отмечались периваскулярные кровоизлияния, дистрофия и некроз сосудистых стенок, отложения гиалиноподобных масс (алкогольного гиалина), а также дистрофические и некротические процессы в клетках головного мозга, обусловленные токсическим воздействием этанола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабик Т.М. Морфофункциональная организация ворсинок сосудистых сплетений головного мозга человека при старении и атеросклерозе прецеребральных артерий: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
2. Хем А., Кормак Д. Гистология. М.: Мир, 1983; 3. 293 с.
3. Ультраструктура оболочек и паравазальных структур артерий головного мозга. Под ред. Добровольского Г.Ф. – М.: Спутник+, 2011; 170 с.
4. Колтовер А.Н., Людковская И.Г., Гулевская Т.С. и др. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в паталогоанатомическом аспекте. Журнал невропатологии и психиатрии. 1984; 7: 1016–20.
5. Коржевский Д.Э. Тканевая организация и развитие сосудистого сплетения головного мозга. Морфология. 1998; Вып. 2: 105–14.
6. Пермяков А.В., Витер В.И. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации. Ижевск: Экспертиза, 2002; 91 с.
7. Гистология, цитология и эмбриология. Под ред. Ю.И Афанасьева и соавт. М.: Медицина, 2009; 744 с.
8. Быков В.Л., Юшканцева С.И. Гистология, цитология, эмбриология: атлас: учеб.пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 296.
9. Гистология. Под ред. Э.Г.Улумбекова и Ю.А.Челышева. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2012. 408 с.
10. Гемонов В.В., Лаврова Э.Н. Гистология, цитология и эмбриология: атлас: учеб.пособие. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012; 176.
11. Strazielle N., Ghersi-Egea J.F. Choroid Plexus in the central nervous system: Biology and Physiopathology. J Neur Exp Neurology. 2000; 59(7): 561–74.
12. Медицинская морфометрия: руководство. Под ред Г.Г. Автандилова. М.: Медицина, 1990. 384 с.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК КРОВИ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В работе приводятся данные о морфологических изменениях клеток крови у женщин с критической ишемией нижних конечностей. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении баланса между системами свертывания и противосвертывания и готовности крови к тромбообразованию, что требует проведения медикаментозной коррекции как в качестве предоперационной подготовки, так и в качестве монотерапии у неоперабельных больных.

Ключевые слова: морфофункциональное состояние клеток, облитерирующий атеросклероз, критическая ишемия, эритроциты, тромбоциты.

The paper shows the morphological changes of blood cells in women with critical ischemia of the lower limbs. Identified changes indicate an imbalance between coagulation and anticoagulation system, and a willingness to form of blood clots. This requires a medical correction as preoperative preparation, and as monotherapy in inoperable patients.

Key words: morphology and function of cells, atherosclerosis, critical ischemia, erythrocytes, platelets.

И.И.Кательницкий

Кафедра хирургических болезней №1 ГБОУ ВПО Ростовский Государственный медицинский Университет Минздрава России

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кательницкий Игорь Иванович, *доцент кафедры хирургических болезней №1 РостГМУ, к.м.н.*
Адрес: *344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29*
тел: *(918)553-20-91*
E-mail: *katelnizkji@mail.ru*

Известно, что хроническими облитерирующими заболеваниями аорты и артерий нижних конечностей, обусловленными атеросклерозом, страдает около 2–3% от общей численности населения, что составляет более 20% от всех видов сердечно-сосудистой патологии [1]. При этом, 1/3 больных имеют критическую ишемию и умирают в течение 5–8 лет от начала болезни. В последние годы отмечается резкое увеличение числа женщин, имеющих критическую ишемию нижних конечностей, что, несомненно, связано с увеличением среди женщин числа курящих и лиц с избыточным весом.

Успешное лечение же критической ишемии – это шанс прожить дольше. Так, согласно данным Российского консенсуса (2008 г.), выживаемость после успешного лечения через 1 год достигает 84%, а после ампутации конечности – 76%, через 3 года – 75% и 51% соответственно и через 5 лет выживают 57% после успешной терапии и лишь 34% после ампутаций. Таким образом, от эффективности лечения критической ишемии зависит судьба пациента. В патогенезе наступающих расстройств при этом заболевании играют роль снижение объема и скорости кровотока, нарушение микроциркуляции, приводящие к гипоксии тканей [2, 3].

Несмотря на то, что в последние годы значительно расширены представления о клеточных механизмах сердечно-сосудистой патологии [4, 5, 6], в доступной нам литературе не удалось обнаружить комплексных исследований, посвященных ультраструктурным особенностям клеток крови при ишемии конечностей у больных с облитерирующими поражениями артерий нижних конечностей [7, 8, 9].

Нами проанализированы морфологические характеристики компонентов венозной крови, взятой из бедренной вены пораженной конечности у 56 пациенток (61–75 лет) с облитерирующими поражениями артерий нижних конечностей (ишемические изменения III–IV степенями по классификации А.В.Покровского) [10], которые лечились в отделении сосудистой хирургии Ростовского Государственного медицинского Университета в 2008–2010 гг.

У обследованных пациенток отмечено образование многочисленных конгломератов из форменных элементов, чего не наблюдается в норме (*рис. 1*).

При этом значительная часть эритроцитов деформировались за счет образования неравномерных выростов на поверхности, то есть имела призна-

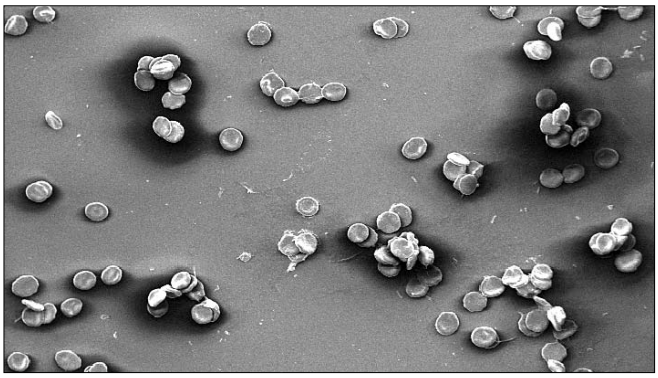


Рисунок 1. Конгломераты из эритроцитов в крови больной с облитерирующим атеросклерозом. × 502

ки эхиноцитарной или стоматоцитарной трансформации (*рис. 2*).

Кроме того, на многих эритроцитах визуализировались более тонкие спикулы – ворсинкоподобные выросты цитоплазмы, что соответствовало старению и гемолизу клеток.

Наличие в венозной крови многочисленных эритроцитов с признаками эхиноцитарной, стоматоцитарной и овалоцитарной трансформации соответствует выраженному изменению реологических свойств крови, поскольку деформированные клетки способствуют формированию в кровотоке конгломератов из форменных элементов. Об этом же свидетельствовала и разнообразная ультраструктура конгломератов: встречались многочисленные «монетные столбики» (*рис. 3*), состоящие из одних эритроцитов-дискоцитов, а также смешанные микротромбы, в состав которых кроме эритроцитов входили тромбоциты и фибрин.

Обращала внимание резко выраженная активация тромбоцитов – кровяные пластинки имели многочисленные отростки, в том числе и весьма протяженные, бичевидные, формировали конгломераты, как между собой, так и с эритроцитами (*рис. 4*).

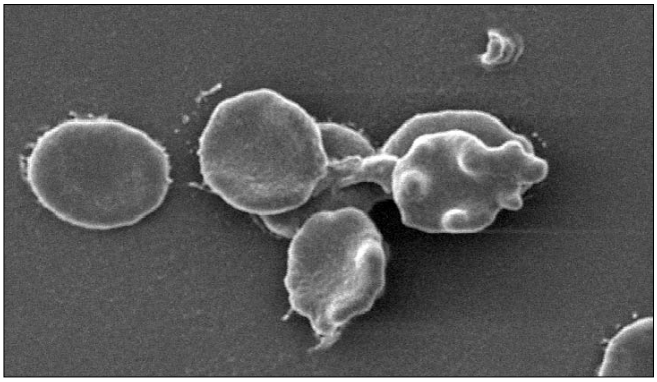


Рисунок 2. Эритроциты, имеющие признаки эхиноцитарной трансформации

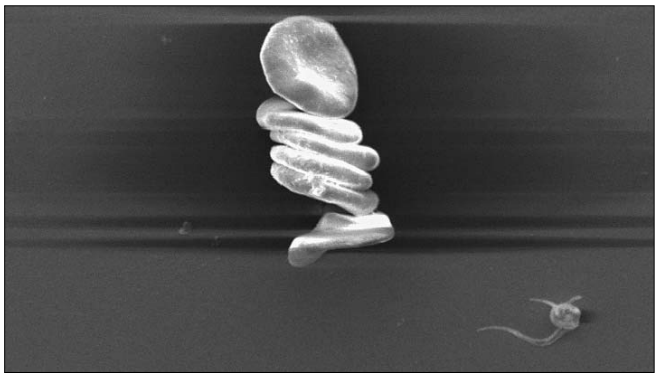


Рисунок 3. «Монетный столбик» из эритроцитов, кровь больного облитерирующим атеросклерозом. × 2705

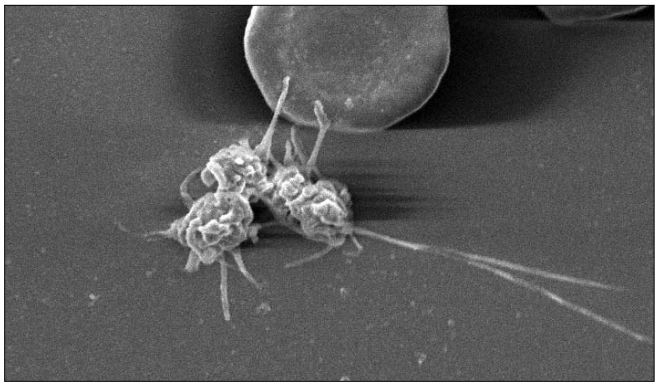


Рисунок 4. Активированные отростчатые тромбоциты, отростки которых фиксированы к поверхности эритроцита. × 502

Кроме того, отмечены изменения элементного состава эритроцитов: резко пониженное количество кислорода (65,14 ± 1,43%), низкое содержание уровня железа (0,33 ± 0,09%), что говорило о увеличении гемолиза. Это можно объяснить и отсутствием «юных» эритроцитов, в которых содержание гемоглобина выше. Подтверждением плохого анионообмена между эритроцитами и тканями служат результаты большого количества хлора (18,43 ± 1,24%), говорящие о способности эритроцитов к транспорту из тканей углекислоты. Высокий уровень кальция (0,25 ± 0,06%) свидетельствует о старении эритроцитов.

Выявленные морфофункциональные изменения клеток крови свидетельствуют о нарушении баланса между системами свертывания и противосвертывания и готовности крови к тромбообразованию. По всей вероятности эти нарушения клеточных элементов наступают в бассейнах ишемизированных мышечных сосудов. При значительных снижениях скоростных характеристик движения крови наступают тромбозы капиллярного русла. Подтверждением этого служbт прогрессиру-

ющее снижение показателей насыщения тканей кислородом.

Важной отличительной чертой является более быстрое прогрессирование трофических расстройств у женщин с избыточной массой тела, что требует дальнейшего изучения всех факторов, приводящих к этому. Однако можно предположить, что имеет значение повышенное сопротивление периферического сосудистого русла из-за большей площади капиллярного русла.

В целом можно говорить о том, что у пациентов с критической ишемией, нуждающихся в восстановлении кровотока, имеется декомпенсированный капиллярный кровоток и выраженные нарушения, как функции эндотелия, так и эритроцитов, что приводит к угнетению метаболизма в тканях. Оперативное восстановление кровотока в таких условиях сопровождается частыми тромботическими осложнениями именно из-за декомпенсации капиллярного звена. На наш взгляд этой категории пациентов требуется медикаментозная коррекция изменений, как в качестве предоперационной подготовки, так и в качестве монотерапии у неоперабельных больных.

Применение консервативной терапии необходимо при угрозе ампутации, невозможности реконструктивной операции, при высоком риске оперативного лечения, а также с целью подготовки микроциркуляторного русла к реконструктивной операции. Фармакотерапия больных с критической ишемией нижних конечностей должна быть комплексной и должна включать: препараты улучшающие микроциркуляцию (простагландины группы Е), антиагрегантную терапию, гиполипидемическую терапию, пентоксифиллин, сахароснижающая терапию, антигипертензивную терапия, антибактериальную терапию. Комплексный подход в лечении пациентов с критической ишемией позволит развить микроциркуляторное русло в ишемизированной конечности, нормализовать ультраструктуру форменных элементов крови и микроэлементный состав, а значит, даст шанс сохранить конечность, снизить уровень ампутаций и риск послеоперационных рестенозов и летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский А.В., Москаленко Ю.Д., Кияшко В.А. Реконструктивные операции при тяжелой ишемии нижних конечностей. Хирургия. 1997; 11: 20–7.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. М.: 1995. 245 с.
3. Мазур Э.М. Тромбоциты // В кн.: Ф.Дж. Шиффман. Патофизиология крови. М.-СПб.: Издательство БИНОМ – Невский Диалект, 2000. 149–281.
4. Dominguez L.J., Barbagallo M., Sowers J.R., Resnick L.M. Magnesium responsiveness to insulin and insulin-like growth factor I in erythrocytes from normotensive and hypertensive subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(12): 4402–7.
5. Сороковой В.И., Моченова Н.Н., Никитина Г.М. Ультраструктура эритроцитов при кальций-актививруемом старении in vitro. Бюлл. экспер. биол. мед. 1994; 5: 555–8.
6. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. Бином, 2001. 448 с.
7. Handengue A.L., Del-Pino M., Simon A., Levenson J. Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid, and cell aging in humans. Hypertension. 1998; 32(2): 324–30.
8. Lominadze D., Joshua I.G., Schuschke D.A. Increased erythrocyte aggregation in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens. 1998; 11(7): 784–9.
9. Kosch M., Hausberg M., Westermann G. et al. Alteration in calcium and magnesium content of red cell membranes in patient with primary hypertension. Am J Hypertens. 2001; 14(3): 254–8.
10. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина, 2001. 375 с.

СПИСОК СТАТЕЙ, РАЗМЕЩЕННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ» В 2012 Г.

ТРИМЕТАЗИДИН В ЛЕЧЕНИИ ИБС

Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Том 7, №4, стр. 6–8.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Проурзина Н.Л., Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Гипертрофия миокарда левого желудочка и другие факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозе развития артериальной гипертонии у женщин: результаты исследования АФИНА. Том 7, №1, стр. 5–12.

Ларина В.Н., Барт Б.Я., Головко М.Г., Михайлусова М.П., Мамцев Б.Н. Хроническая сердечная недостаточность у женщин и мужчин в пожилом возрасте: догоспитальный этап ведения. Том 7, №1, стр. 13–19.

Вёрткин А.Л., Сонова М.М., Скотников А.С., Носова А.В. Эффективная и безопасная комбинированная оральная контрацепция: результаты опроса. Том 7, №1, стр. 20–28.

Андреев Д.А., Любченко И.С., Долецкий А.А., Ярков С.А., Кондрашин С.А., Кузьменков Д.В., Ананичева Н.А. Рефрактерная стенокардия у больных стабильной ишемической болезнь сердца: ретроспективный анализ результатов коронароангиографии. Том 7, №2, стр. 6–10.

Болдуева С.А., Тростянецкая Н.А., Леонова И.А., Лила А.М., Феоктистова В.С., Третьякова Н.С., Ярмош И.В. Гендерные особенности течения острого инфаркта миокарда: результаты ретроспективного исследования. Том 7, №2, стр. 11–16.

Шишкова В.Н., Ременник А.Ю. Нарушения в системе гемостаза у пациенток с метаболическим синдромом. Том 7, №2, стр. 17–22.

Ахмадеева Л.Р., Терегулова Д.Р. Тревожные и депрессивные состояния и их связь с болевым синдромом у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Том 7, №2, стр. 23–28.

Керимли Л.М., Соснова Е.А. Изменения концентраций изоформ пролактина при беременности высокого риска невынашивания. Том 7, №2, стр. 29–35.

Митрохина Т.В., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Моисеенко С.В., Юренева С.В. Влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и минеральную плотность костей у пациенток с хирургической менопаузой Том 7, №3, стр. 5–10.

Валикулова Ф.Ю., Фомин И.В., Агапова В.И. Гендерные различия эффективности контроля гемодинамических показателей и гликемии у больных с сахарным диабетом в амбулаторной практике. Том 7, №3, стр. 11–17.

Курочкина О.Н., Спасский А.А., Хохлов А.Л. Течение инфаркта миокарда с позиций гендерных различий: результаты ретроспективного исследования. Том 7, №3, стр. 18–23.

Феоктистова В.С., Липунова А.С., Колесниченко М.Г., Леонова И.А., Сироткина О.В., Болдуева С.А. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 и параоксоназы-1 как фактор риска кардиального синдрома Х у женщин. Том 7, №3, стр. 24–29.

Голдобин В.В., Клочева Е.Г., Асадуллаева П.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Ласковец А.Б. Клинические и гемореологические изменения у женщин в остром периоде ишемического инсульта. Том 7, №3, стр. 30–37.

Ребров А.П., Тяпкина М.А., Волошинова Е.В., Карпова О.Г. Ранние маркеры поражения почек у пациенток с ревматоидным артритом. Том 7, №3, стр. 38–44.

Шавловская О.А. Оптимизация режима труда и отдыха женщин, чья профессия связана с локальными мышечными нагрузками (на примере секретарей-машинисток). Том 7, №4, стр. 9–15.

Старикова Н.Л., Шестаков В.В. Личностные особенности и копинг-стратегии пациенток с мигренью как детерминанты качества жизни. Том 7, №4, стр. 16–22.

Ахмадеева Э.Н., Еникеева Ю.Д. Сравнительная оценка компонентов качества жизни родильниц в послеродовом периоде в зависимости от способа родоразрешения. Том 7, №4, стр. 23–27.

Пустотина З.М., Ларёва Н.В., Жигжитова Е.Б., Зуева А.А., Устинова Е.Е., Жилина А.А. Вегетативный дисбаланс и изменения микроциркуляции у женщин с хирургической менопаузой. Том 7, №4, стр. 28–34.

Быковская Т.Ю., Л.А.Хаишева, Шлык С.В. Микроциркуляторное русло у пациентов с артериальной гипертонией: особенности изменений в зависимости от пола пациента. Том 7, №4, стр. 35–40.

Тарловская Е.И., Суворова Д.А., Соболев А.А. Влияние лозартана и эналаприла на эндотелиальную функцию и альбуминурию у мужчин и женщин с артериальной гипертонией: рандомизированное исследование. Том 7, №4, стр. 41-46.

ЛЕКЦИЯ

Глезер М.Г., Авакян А.А. Резистентная артериальная гипертензия. Пути преодоления проблемы. Том 7, №1, стр. 29–46.

Ларина В.Н., Барт Б.Я., Головко М.Г., Распопова Т.Н. Остеопороз в практике врача-терапевта. Том 7, №2, стр. 65–72.

Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Новые данные о функционировании ренин-ангиотензиновой системы: роль внутриклеточной (интракринной) системы. Том 7, №4, стр. 47–54.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Алгоритм планирования беременности у женщин, страдающих эпилепсией. Том 7, №1, стр. 47–50.

Керимли Л.М., Соснова Е.А. Молекулярный полиморфизм пролактина и беременность. Том 7, №1, стр. 51-60.

Кучерявый Ю.А., Калягин И.Е., Морозов С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин. Есть ли особенности Том 7, №1, стр. 61–64.

Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у женщин. Том 7, №1, стр. 65–73.

Рутковская Н.В., Савостьянова Ю.Ю., Одаренко Ю.Н., Стасев А.Н., Сизова И.Н., Барбараш Л.С. К вопросу о выборе протеза клапана у пациенток детородного возраста с приобретенными пороками сердца. Том 7, №1, стр. 74–79.

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Егорова А.Т., Елизарьева Т.Ю. Алгоритм ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией. Том 7, №2, стр. 36–42.

Курганский А.В., Иванов Д.О., Савицкий А.Г. Современный взгляд на проблему токолитической терапии в акушерстве. Том 7, №2, стр. 43–48.

Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Фокин В.А., Ипатов, В.В. Скворцова М.Ю., Шмидт А.А., Иванов А.С., Козловский С.Н., Иванов Д.О., Васильев В.Е., Панов В.О. Магнитно-резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики «стертых» форм узкого таза. Том 7, №2, стр. 49–55.

Полуэктов М.Г. Диагностика и возможности коррекции расстройств сна у женщин в климактерии. Том 7, №2, стр. 56–64.

Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D. Том 7, №3, стр. 45–49.

Васильев В.Е., Ветров В.В., Иванов Д.О., Дудниченко Т.А., Сентябрева М.С. Аутогемодонорство в акушерском стационаре. Том 7, №3, стр. 50–55 .

Гасымова У.Р., Соснова Е.А., Грачев Г.А. Последствия оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста. Том 7, №3, стр. 56–60.

Еремина Е.Ю. Панкреатит у беременных. Том 7, №3, стр. 61–70.

Атрощенко Е.С., Атрощенко И.Е. Коронарная болезнь сердца у женщин: клинико-эпидемиологические особенности. Том 7, №4, стр. 62–69.

Буянова С.Н., Москалец О.В., Иванова О.Г., Линник А.П., Макарков А.И. Патогенетическая роль Th179 опосредованных механизмов иммунорегуляции на примере репродуктивной дисфункции. Том 7, №4, стр. 70–77.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Колесниченко М.Г., Болдуева С.А., Леонова И.А., Румская О.Е., Нестерова Н.Н. Кардиомиопатия Тако-тсубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия): клинический случай Том 7, №1, стр. 80–84.

П.А.Алферова, Г.А.Петрова, М.Ю.Гиляров, Н.А.Новикова. Изменения ЭКГ при геморрагическом инсульте у молодой женщины: клиническое наблюдение. Том 7, №2, стр. 73–78.

Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Чешейко Е.Ю., Молгачев А.А., Шнайдер А.В., Елизарьева Т.Ю. Энцефалотригеминоретинальный ангиоматоз. Том 7, №3, стр. 71–79.

Петренко Ю.В., Гиршова Л.Л., Алексеева Ю.А., Романова Е.Г., Иванов В.В., Федосеева Т.А., Вагина Е.С., Мызникова И.В., Васильев В.Е., Зарицкий А.Ю., Иванов Д.О. Клинический случай проведения стандартного индукционного курса полихимиотерапии в течение III триместра беременности с достижением клинико-гематологической ремиссии и благополучным родоразрешением. Том 7, №3, стр. 80–87 .

Шнайдер Н.А., Ежикова В.В., Дмитренко Д.В. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. Том 7, №4, стр.78–86.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ушкалова Е.А., Рунихина Н.К. Эффективность и безопасность антагонистов кальция во время беременности. Том 7, №4, стр. 55–61.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Этапы истории переливания крови в акушерстве и педиатрии. Том 7, №2, стр. 79–87.