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.
llyes Miklos (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

Карпов Ю.А., Глезер М.Г. от лица участников программы
Программа ФОРТИССИМО: оценка эффективности и безопасности Нолипрела А Би-форте в лечении артериальной гипертонии у мужчин и женщин 5

И.В.Воеводина, Е.Ю.Майчук, С.В.Юренева, С.В.Моисеенко, Т.В.Митрохина
Структурный и динамический анализ влияния факторов риска на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с длительной хирургической менопаузой на фоне приема заместительной гормональной терапии 16

И.Н.Каграманян, А.Л.Хохлов, Е.С.Емельянов
Использование эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сахарным диабетом и жировым гепатозом 26

М.В.Новикова, М.Г.Глезер
Терапия триметазидином пациентов разного пола со стабильной стенокардией и электрокардиографически позитивным стресс-тестом 31

В.В.Ветров, Д.О.Иванов, Т.А.Дудниченко, В.Е.Васильев, Ю.С.Иванова, К.А.Марченко, И.В.Пьянова
Эффективность эфферентных методов терапии при преэклампсии 39

Г.Р.Табеева, С.А.Громова, М.И.Корешкина
Гинекологическая патология у пациенток с менструальной и неменструальной мигренью 44

Е.С.Акарачкова, О.А.Шавловская
Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин 52

Е.Е.Хохлова, О.В.Зайратьянц, Л.Б.Тарасова, Э.Н.Лаврова, Ю.А.Шепелева
Эрозивно-язвенные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке у женщин при развитии инфаркта миокарда 60

ЛЕКЦИИ

Е.В.Привалова
«Женский вопрос» в лечении острого инфаркта миокарда 63

Ю.Б.Успенская, Н.В.Гончаренко
Современное состояние проблемы холестаза беременных 70

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.Ю.Еремина, М.Ю.Пунгина
Воспалительные заболевания кишечника и беременность 77

ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо 87

Правила для авторов 88

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Yu.A.Karpov, M.G.Glezer on behalf of participants in the program
Program Fortiissimo: Evaluationg the safety and efficacy of noliprel A BI-FORTE in treatment arterial hypertension in men and women 5

I.V.Voevodina, E.Yu.Maychuk, S.V.Yureneva, S.V.Moiseenko, T.V.Mitrohina
Structural and dynamic analysis of influence of risk factors for development of cardiovascular disease in women with long surgical menopause on the background of hormone replacement therapy 16

I.N.Kagramanyan, A.L.Hohlov, E.S.Emelyanov
Use essential phospholipids in patients with diabetes mellitus and hepatic steatosis 26

M.V.Novikova, M.G.Glezer
Trimetazidine therapy in patients of different gender with stable angina and electrocardiographic positive stress test 31

V.V.Vetrov, D.O.Ivanov, T.A.Dudnichenko, V.E.Vasilev, Yu.S.Ivanova, K.A.Marchenko, I.V.Pyanova
Efficiency of efferent therapy techniques in pre-eclampsia 39

G.R.Tabeeva, S.A.Gromova, M.I.Koreshkina
Gynecological pathology in women with menstrual and nonmenstrual migraine 44

E.S.Akarachkova, O.A.Shavlovskaya
The role of magnesium deficiency in the formation of the clinical manifestations of stress in women 52

E.E.Khokhlova, O.V.Zairatyants, L.B.Tarasova, E.N.Lavrov, Y.A.Shepeleva
Erosive and ulcerative processes in the stomach and duodenum in women with myocardial infarction 60

LECTURES

E.V.Privalova
«Women's question» in the treatment of acute myocardial infarction 63

Yu.B.Uspenskaya, N.V.Goncharenko
Current state of cholestasis of pregnancy 70

REVIEWS

E.Yu.Eremina, M.Yu.Pungina
Inflammatory bowel disease and pregnancy 77

INFORMATION

Letters to the readers 87

Instructions for Authors 88

ПРОГРАММА ФОРТИССИМО: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОЛИПРЕЛА А БИ-ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

В программе ФОРТИССИМО (700 врачей, 2120 пациентов с артериальной гипертонией) было получено подтверждение эффективности и безопасности Нолипрела А Би-форте (периндоприл А/индапамид 10 мг/2,5 мг) в амбулаторной практике. ***Цель*** *настоящего исследования – оценка эффективности и безопасности лечения Нолипрелом А Би-форте в зависимости от пола пациентов.* ***Материал и методы.*** *Анализ проведен у 2115 пациентов, у которых был указан пол (718 мужчин и 1397 женщин), не имевших достаточного контроля АД (систолическое давление от 160 до 200 мм рт. ст. и диастолическое АД не более 110 мм рт. ст. на приеме у врача) при приеме фиксированных или свободных комбинаций ингибиторов АПФ или сартанов с диуретиком. Оценка эффективности перевода пациентов на прием фиксированной комбинации Нолипрела А Би-форте через 2, 4, 8 и 12 недель наблюдения. Оценивали также приверженность к терапии и ее переносимость.* ***Результаты.*** *Анализ индивидуальных данных показал, что женщины, включенные в наблюдение, были значительно ($p < 0,00001$) старше (средний возраст 60,2 ± 9,8 лет), чем мужчины (56,6 ± 9,4 лет). Не выявлено различий между мужчинами и женщинами по степени повышения АД на момент включения в Программу (I степень – у 1,11 и 1,07%, II степень – у 54,8 и 54,9%, III степень – у 43,5 и 43,3% у мужчин и женщин соответственно). В то же время длительность АГ у женщин была достоверно большей, чем у мужчин (11,7 ± 7,1 лет и 9,6 ± 5,9 лет соответственно, $p < 0,00001$). Женщины имели большую частоту ожирения, сахарного диабета, заболевания суставов, но меньшую частоту перенесенного инфаркт миокарда, атеросклероза периферических артерий. Не выявлено различий в частоте выявления поражения органов-мишеней, ИБС, стенокардии и сердечной недостаточности, а также в тяжести стенокардии и выраженности сердечной недостаточности у лиц разного пола. Назначение Нолипрела А Би-форте в течение 12 недель обеспечивало достижение целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) у 85,9% мужчин и у 82,5% женщин. У женщин была ниже, чем у мужчин частота достижения целевых значений систолического АД (соответственно 85,7 и 89,7%, $p = 0,013$).* ***Заключение.*** *Лечение Нолипрелом А Би-форте хорошо переносится, увеличивает приверженность пациентов к лечению у мужчин в большей степени, чем у женщин, у которых исходная приверженность к лечению выше, чем у мужчин. Несмотря на высокий процент достижения целевых значений АД у мужчин и у женщин, следует учитывать возможные сложности в достижении целевых значений систолического АД у женщин.*

Ключевые слова: гендерные различия, женщины, периндоприл, индапамид, фиксированные комбинации, антигипертензивная терапия, приверженность к лечению, переносимость терапии, наблюдательное исследование.

The program FORTISSIMO (700 physicians, 2120 patients with hypertension), it was confirmed the efficacy and safety noliprel A B-forte (perindopril A / indapamide 10 mg / 2.5 mg) on an outpatient basis. The ***purpose*** *of this study – Evaluation of efficacy and safety Noliprel A B-forte, depending on the sex of the patients.* ***Material and Methods:*** *The analysis was performed in 2115 patients who had a specified floor (718 men and 1397 women) who did not have sufficient control of blood pressure (systolic blood pressure of 160 to 200 mm Hg and diastolic blood pressure less than 110 mm Hg, as measured by the doctor) when receiving a fixed or free combination of ACE inhibitors or diuretics with sartans. Evaluating the effectiveness of transfer of patients to receive a fixed combination noliprel A Bi-forte at 2, 4, 8 and 12 weeks of observation. Also assessed adherence to therapy and tolerability.* ***Results:*** *Analysis of individual data showed that women were included in the observation were significantly ($p <0.00001$) older (mean age 60,2 ± 9,8 years) than men (56,6 ± 9,4 years). There were no differences between men and women in the degree of increase in blood pressure at entry into the Program (1 degree – at 1,11 and 1,07%, II degree – at 54.8 and 54,9%, III degree – at 43.5 and 43.3% in males and females respectively). At the same time, the duration of hypertension in women was significantly higher than among men (11,7 ± 7,1 years, and 9,6 ± 5,9 years, respectively, $p <0,00001$). Women had a higher incidence of obesity, diabetes, diseases of the joints, but a lower incidence of myocardial infarction, peripheral arterial atherosclerosis. There were no differences in the frequency of detection of target organ damage, ischemic heart disease, angina and heart failure, as well as in the severity of angina and the severity of heart failure in people of different sexes. Use of the drug for 12 weeks provided the achievement of target blood pressure (<140/90 mm Hg) with 85.9% men and 82.5%. women. The frequency of achieving the target systolic blood pressure (respectively 85.7 and 89.7%, $p = 0.013$) was lower in women than in men.* ***Conclusion:*** *Treatment Noliprel A B-forte is well tolerated and increases patient compliance to treatment in men more than in women, in which the initial adherence to treatment is higher than that of men. Despite the high percentage of dostideniya target BP in both men and women, it should be possible difficulties in achieving target systolic blood pressure in women.*

Key words: gender differences, women, perindopril, indapamide, the fixed combination antihypertensive therapy, treatment adherence, tolerability, observational study.

Ю.А.Карпов, М.Г.Глезер
от лица участников программы
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Глезер Мария Генриховна, *д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ГКБ № 59.* ***Адрес:*** *119992, Москва, ул. М.Трубецкая, 8, стр. 1.* ***e-mail:*** *287ast@mail.ru*

Лечение артериальной гипертонии (АГ) остается актуальной проблемой в связи с тем, что результаты лечения в повседневной практике остаются низкими, а повышенное артериальное давление (АД) является одним из основных факторов, обуславливающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Имеются данные о том, что повышенное АД у женщин в большей степени увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у мужчин [1–3].

В то же время имеются данные о том, что коррекция АД у женщин приводит к более выраженному защитному эффекту, чем у мужчин [3].

В большинстве стран мира в настоящее время происходит изменение парадигмы лечения АГ в сторону более частого и более раннего использо-

вания комбинированной терапии, причем в основном с использованием готовых лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации различных антигипертензивных препаратов [4, 5]. Как показывает практика, этот подход действительно увеличивает частоту достижения больными целевых значений АД [6, 7]. В клинической практике появляются все новые готовые лекарственные формы антигипертензивных препаратов. Принцип их создания основан на рациональном комбинировании, когда отдельные компоненты, влияя на различные звенья патогенеза АГ, увеличивают эффективность снижения АД и снижают частоту возможных нежелательных эффектов.

Используют обычно два типа комбинаций – основанные на диуретиках или на антагонистах кальция, к которым добавляются либо ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), либо сартаны в случае непереносимости ИАПФ [4, 8].

Следует обратить внимание на то, что в комбинированных лекарственных формах, содержащих диуретики, в большинстве случаев используют гидрохлортиазид, лишь в одном препарате (Нолипрел А, Нолипрел А форте и Нолипрел Би-форте) содержится тиазидоподобный диуретик индапамид [8]. Полнодозовая комбинация Нолипрел А Би-форте появилась в клинической практике в нашей стране относительно недавно, в связи с чем несомненно необходимо анализировать опыт его применения, определить его место в структуре антигипертензивной терапии и оценивать возможные преимущества в различных клинических ситуациях. В связи с этим была предпринята открытая многоцентровая программа с целью подтверждения эффективности и безопасности Нолипрела А Би-форте в лечении АГ у пациентов с недостаточным контролем АД. Основные ее результаты были опубликованы ранее [9]. Показана высокая эффективность и хорошая безопасность использования этого препарата в клинической практике.

Поскольку результаты лечения могут зависеть от многих параметров, в том числе и от пола пациентов, целью настоящего исследования было оценить эффективность лечения Нолипрела А Би-форте в зависимости от пола пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Время и место проведения программы

Программа проводилась с 25 августа 2011 г. по 10 мая 2012 г. в 51 регионе Российской Федерации.

Участники исследования

Участие в программе приняли 700 врачей, которые включили в наблюдение в общей сложности 2120 пациентов, из них 718 мужчин (33,9%) и 1397 женщин (65,9%), у 5 пациентов пол указан не был (*схема*). Таким образом, в окончательный анализ наличия гендерных различий включены данные 2115 человек.

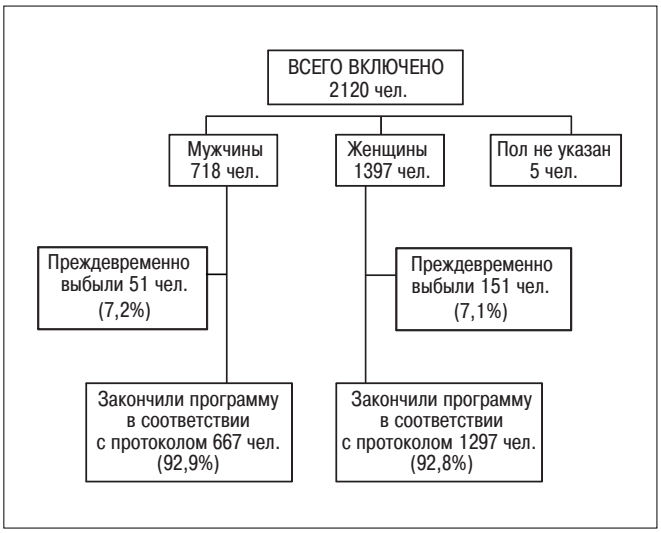

Схема. Распределение пациентов разного пола в процессе исследования

В программу наблюдения **включали пациентов,** соответствующих следующим критериям:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- эссенциальная АГ;
- недостаточный контроль АД (систолическое АД от 160 до 200 мм рт. ст. и диастолическое АД не более 110 мм рт. ст. на приеме у врача);
- прием фиксированных или свободных комбинаций ингибиторов АПФ или сартанов с диуретиком;
- стабильное течение АГ в последние 3 месяца перед включением в программу;
- стабильная антигипертензивная терапия в последние 3 месяца до включения в программу;
- наличие показаний к терапии Нолипрелом А Би-форте;
- согласие пациента на участие в программе.

В программу **не включали** лиц с симптоматическими формами АГ, с сахарным диабетом 1 типа или декомпенсацией сахарного диабета 2 типа, с тяжелыми проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардия III или IV функционального класса, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность III или IV функционального класса, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев), тяжелой почечной (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или печеночной недостаточностью, гиперкалиемией, с онкологическими за-

болеваниями, а также постоянно использующих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), кортикостероиды (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторы, имевших известную непереносимость ИАПФ или сульфонамидов, беременных и кормящих грудью женщин, а также неспособных понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

Схема исследования

В ходе программы предусмотрено 5 визитов пациента к врачу:

В0 визит включения и начала терапии;

В1 первый контрольный визит через 2 недели после начала терапии;

В2 второй контрольный визит через 1 месяц после начала терапии;

В3 третий контрольный визит через 2 месяца после начала терапии;

В4 заключительный визит пациента к врачу через 3 месяца после начала терапии.

Исследуемый препарат

Нолипрел А Би-форте – готовая лекарственная форма с фиксированной комбинацией периндоприл аргинина в дозе 10 мг и индапамида в дозе 2,5 мг.

Критерии оценки эффективности терапии

Эффективность терапии оценивали по изменению в ходе терапии:

- систолического АД;
- диастолического АД;
- процента пациентов, ответивших на лечение (снижение ДАД не менее чем на 10 мм рт ст и/или его нормализация или снижение САД по крайней мере на 20 мм рт ст и/или его нормализация);
- процента пациентов, достигших целевых значений АД для систолического – <140 мм рт.ст., для диастолического – <90 мм рт. ст., а также числа пациентов, достигших АД <140/90мм рт. ст.;
- приверженности к лечению по сумме баллов опросника Мориски-Грина [10];
- оценки качества жизни по шкале SF-36 [11]. (Данные не анализируются в рамках данной публикации).

Проводили анализ только для пациентов, полностью завершивших программу в соответствии с протоколом.

Переносимость терапии оценивали по анализу вновь появившихся жалоб пациентов, наступлению серьезных нежелательных явлений, таких как смерть, госпитализации по любым причинам.

Между мужчинами и женщинами не было статистически значимых различий по проценту преждевременно выбывших пациентов ($P = 0,96$).

Статистическая обработка результатов

При сравнении параметров до начала терапии и после терапии в одной и той же популяции или группе пациентов использовались следующие статистические критерии:

- для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для парных выборок;
- для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, – критерий Уилкоксона;
- для качественных параметров, принимающих только два возможных значения, – критерий Мак-Немура.

При сравнении параметров у мужчин и женщин использованы следующие статистические критерии:

- для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для двух независимых выборок;
- для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, – критерий Манна-Уитни;
- для качественных параметров – критерий χ^2.

Все использованные статистические критерии двусторонние. Для всех используемых в статистическом анализе статистических критериев уровень значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в наблюдение в зависимости от пола

Анализ индивидуальных данных показал, что женщины, включенные в наблюдение, были значительно ($p < 0,00001$) старше (средний возраст 60,2 ± 9,8 лет), чем мужчины (56,6 ± 9,4 лет). Как видно из данных, представленных на *рисунке 1*, число женщин было большим в старших возрастных группах (более 60 лет).

Не выявлено различий между мужчинами и женщинами по степени повышения АД на момент включения в Программу (I степень – у 1,11 и 1,07%, II степень – у 54,8 и 54,9%, III степень – у 43,5 и 43,3% мужчин и женщин соответственно). В то же время длительность АГ у женщин была достоверно большей, чем у мужчин (11,7 ± 7,1 лет и 9,6 ± 5,9 лет соответственно, $p < 0,00001$) и среди пациентов с меньшей длительностью АГ превалировали мужчины, а с большей длительностью АГ – женщины (*рис. 2*).

Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, у женщин чаще встречались такие факторы

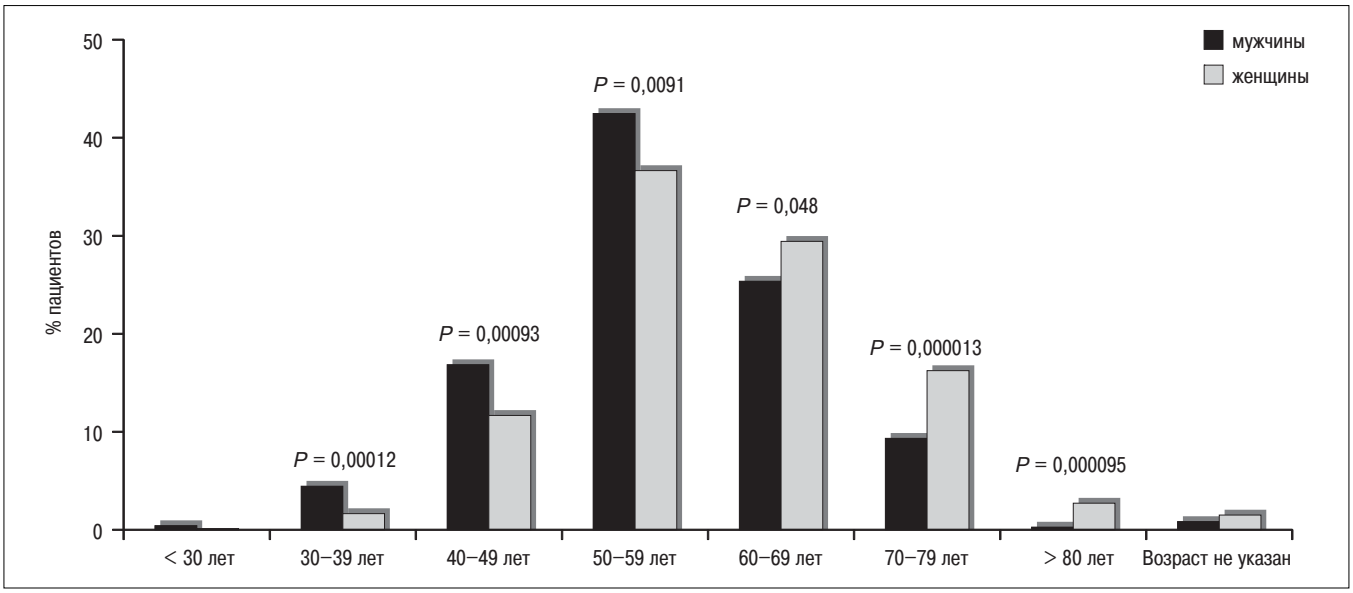

Рисунок 1. Распределение включенных в программу пациентов по полу и возрасту

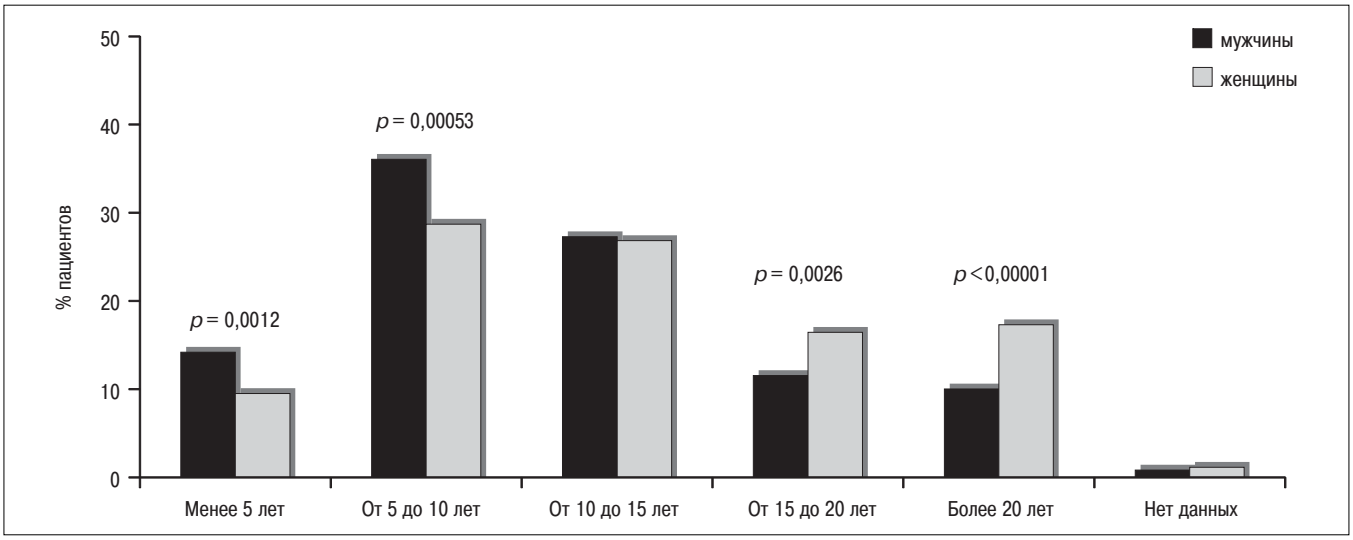

Рисунок 2. Распределение пациентов разного пола по длительности АГ

риска, как ожирение, сахарный диабет. Среди женщин было меньше людей, перенесших инфаркт миокарда (почти в 3 раза), имеющих атеросклероз периферических артерий, курящих, имеющих подагру и неблагоприятную наследственность по АГ, но больше, практически вдвое, имеющих заболевания суставов. Не было различий в частоте выявления поражения органов-мишеней, ИБС, стенокардии и сердечной недостаточности у лиц разного пола. Не выявлено также различий в тяжести стенокардии и выраженности сердечной недостаточности.

Терапия, предшествовавшая включению в наблюдение

Как видно из данных, представленных на *рисунках 3 и 4,* не было существенных различий в частоте назначения антигипертензивных и антиангинальных препаратов, так же как гиполипидемических препаратов и ацетилсалициловой кислоты. Однако женщины реже чем мужчины получали клопидогрель, но чаще – НПВС (*рис. 3*).

Оценка эффективности терапии Нолипрелом А Би-форте

Как видно из данных, представленных в *таблице 2,* выраженность снижения систолического и диастолического АД была достоверной, одинаковой у мужчин и женщин и нарастала по мере продолжения лечения. На каждом последующем визите значения систолического и диастолического АД были достоверно более низкими, чем на предыдущем (p во всех случаях <0,00001). При этом отмечалось и выраженное снижение пульсового АД от 71 до 49 мм рт. ст. в среднем.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от пола

	Мужчины		Женщины		*P*
	n	%	*n*	%	
Гипертрофия левого желудочка	628	87,47	1213	86,83	0,68
Изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу	588	81,89	1182	84,61	0,11
Протеинурия (микроальбуминурия)	86	11,98	184	13,17	0,44
ИБС	275	41,23	494	38,09	0,18
Стенокардия напряжения	198	29,69	371	28,60	0,62
1 ФК	67	9,33	115	8,23	0,39
2 ФК	144	20,06	292	20,90	0,65
3 ФК	1	0,14	1	0,07	0,63
Перенесенный инфаркт миокарда	94	14,09	64	4,93	<0,00001
Инсульт	48	7,20	95	7,32	0,92
ХСН 1–2 функционального класса	337	46,94	686	49,11	0,34
Перемежающая хромота	61	8,50	70	5,01	0,0016
Аневризма брюшного отдела аорты	3	0,42	2	0,14	0,22
Наследственность	250	34,82	384	27,49	0,00049
Сахарный диабет	72	10,79	208	16,04	0,0017
Ожирение	357	53,52	883	68,08	<0,00001
Курение	335	50,22	97	7,48	<0,00001
ОХ>5,0 ммоль/л	479	66,71	1027	73,51	0,0011
ХОБЛ/бронхиальная астма	38	5,70	49	3,78	0,0503
Заболевания суставов	96	14,39	392	30,22	<0,00001
Подагра	27	3,76	17	1,22	0,00010

Примечание. *P* – достоверность различий между мужчинами и женщинами

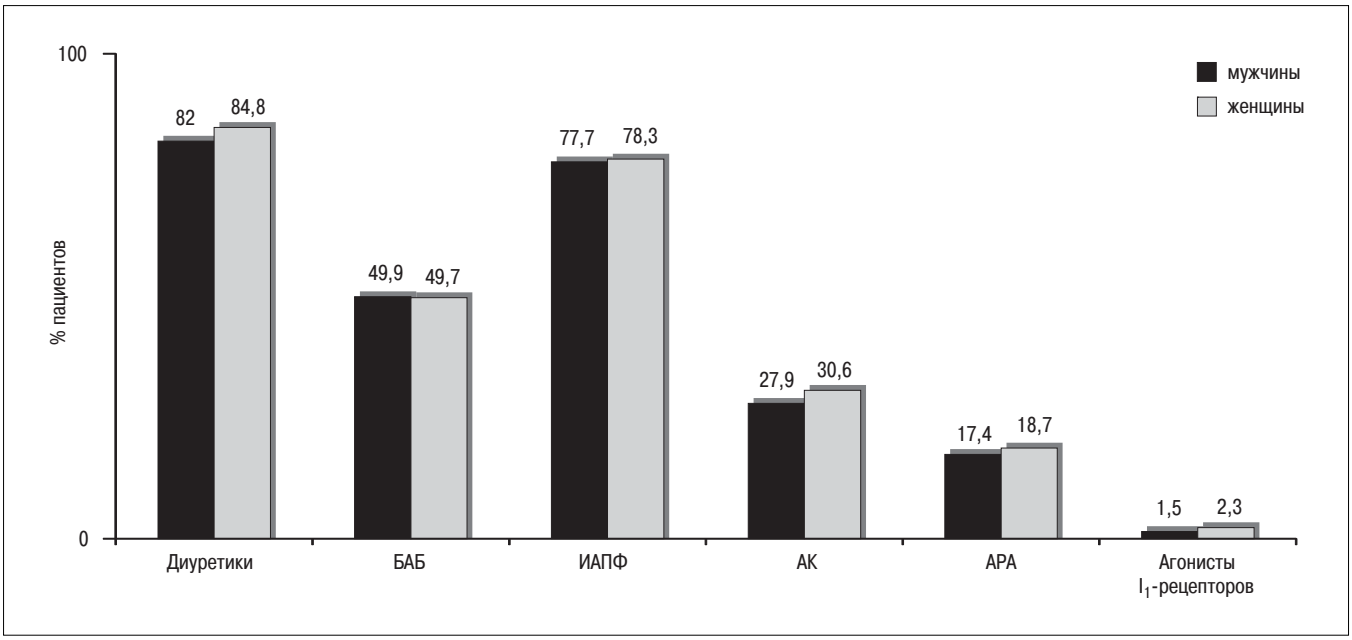

Рисунок 3. Частота назначения антигипертензивных препаратов в зависимости от пола пациентов

Примечания. БАБ – бета-адреноблокатоы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК – антагонисты кальция, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

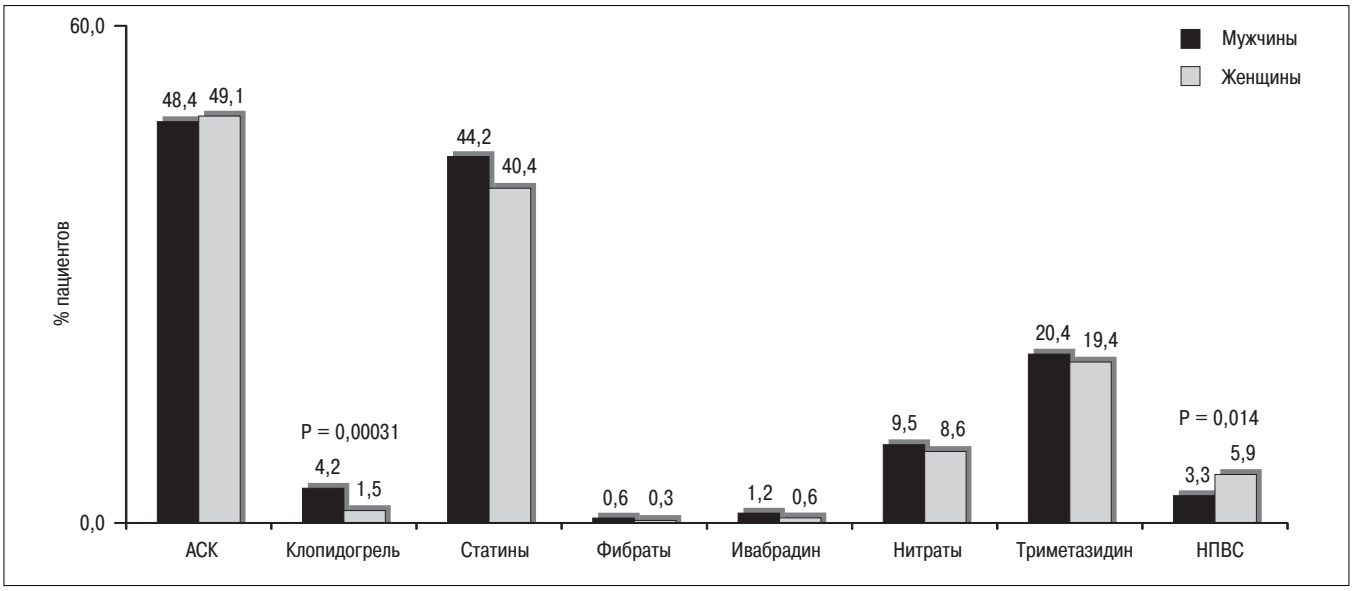

Рисунок 4. Частота назначения препаратов для лечения ИБС и других сопутствующих заболеваний в зависимости от пола пациентов

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 2

Влияние терапии на величину АД в зависимости от пола

	Систолическое АД, мм рт. ст.			Диастолическое АД, мм рт. ст.		
	мужчины	женщины	*P*	мужчины	женщины	*P*
До лечения	170,8 ± 12,5	171,1 ± 13,6	0,66	98,9 ± 8,1	98,4 ± 8,4	0,19
2 неделя	148,4 ± 12,8	148,7 ± 13,7	0,64	89,0 ± 7,5	88,8 ± 8,1	0,58
4 неделя	138,8 ± 11,1	139,3 ± 12,3	0,37	84,6 ± 7,1	84,5 ± 7,5	0,85
8 неделя	132,5 ± 9,1	133,0 ± 10,4	0,26	81,6 ± 6,5	81,8 ± 6,9	0,66
12 неделя терапии	129,0 ± 7,8	129,7 ± 9,1	0,058	80,0 ± 5,8	80,1 ± 6,2	0,77

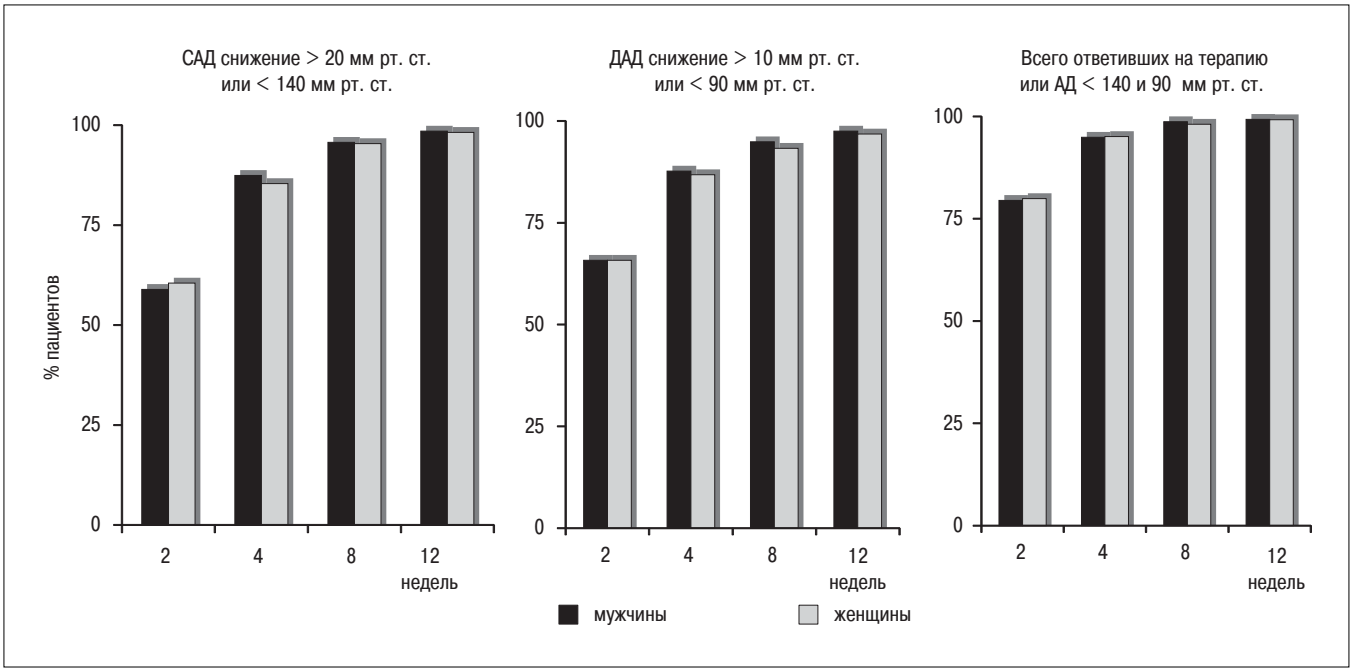

Рисунок 5. Число мужчин и женщин, положительно ответивших на терапию.

Примечание. САД и ДАД – соответственно систолическое и диастолическое артериальное давление.

Число пациентов, ответивших на лечение, было высоким и принципиально не различалось у лиц разного пола (*рис. 5*).

Однако меньшее число женщин достигало целевых значений АД к концу наблюдения, и хотя различия между группами были мало выражены, тем не менее, они достигали по систолическому АД достоверной значимости (*рис. 6*). Различий в частоте достижения целевого значения по диастолическому АД и АД <140 и 90 мм рт.ст. у мужчин и женщин выявлено не было (*рис. 6*).

Оценка переносимости терапии

Изначально назначенный в рамках программы Нолипрел А Би-форте к окончанию наблюдения продолжали принимать 96,3% мужчин и 96,4% женщин. Лишь 3,2% мужчин и 5,1% женщин были переведены на прием Нолипрел А форте и 0,6% мужчин и 0,4% женщин – на Нолипрел. Следует отметить, что частота назначения других антигипертензивных препаратов практически не менялась на протяжении наблюдения, и проводимые изменения практически не отличались у мужчин и женщин.

Выбыли досрочно из исследования, как уже указывалось, незначительное число пациентов – 51 мужчина и 100 женщин, что составило по 7% в каждой группе (схема исследования).

Нежелательные явления были нечастыми, отмечены у 151 пациента, частота их у мужчин и женщин была одинаковой. Серьезные нежелательные явления, такие как смерть, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, инфаркт миокарда отмечены у 0,56% мужчин и 0,57% женщин из числа включенных пациентов ($p = 0,96$).

Влияние терапии на приверженность пациентов к лечению

По данным анкеты Мориски-Грина на момент начала исследования женщины были более приверженными к лечению, чем мужчины. Сумма бал-

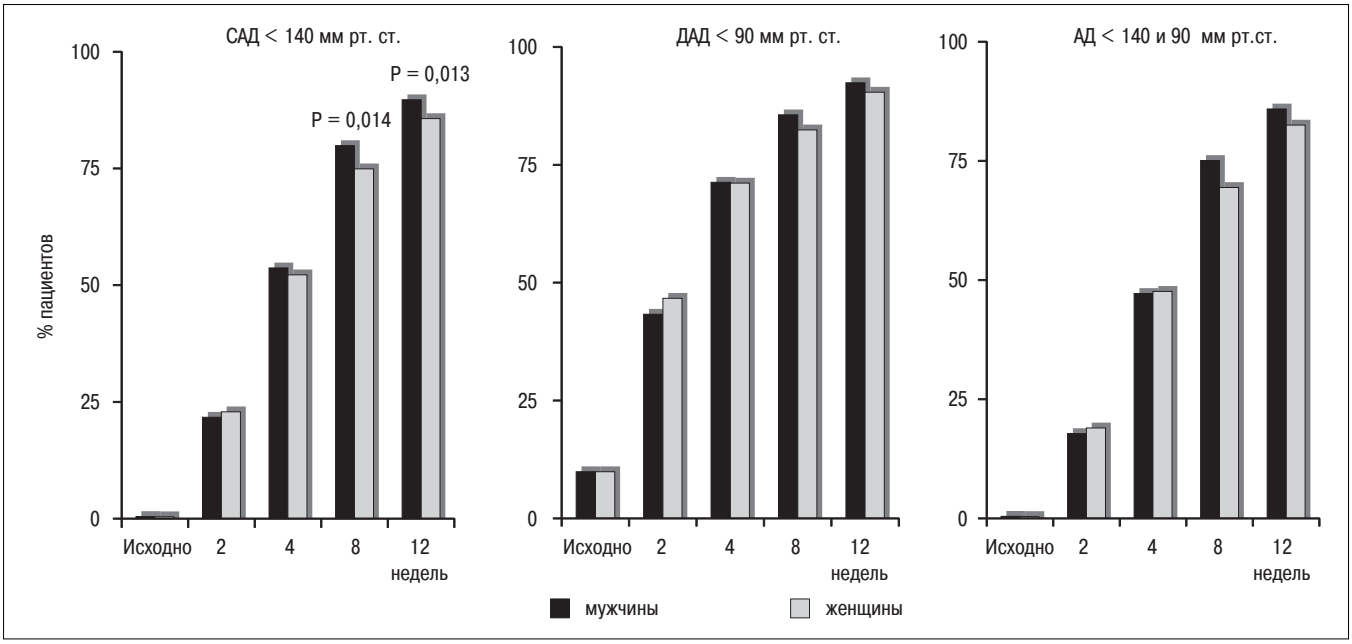

Рисунок 6. Число пациентов, достигших целевых значений АД в зависимости от пола.

Примечание. САД и ДАД – соответственно систолическое и диастолическое артериальное давление

Таблица 3

Влияние терапии на сумму баллов анкеты Мориски-Грина

	Мужчины, *n* = 667				Женщины, *n* = 1297			
	В0		В4		В0		В4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0 баллов	119	17,84	3	0,45	0	0,00	16	1,23
1 балл	101	15,14	23	3,45	224	17,27	39	3,01
2 балла	133	19,94	55	8,25	184	14,19	117	9,02
3 балла	314	47,08	161	24,14	236	18,20	287	22,13
4 балла	0	0,00	425	63,72	653	50,35	838	64,61

лов составила у мужчин в среднем 1,96 ± 1,16, у женщин – 3,02 ± 1,16 ($p < 0,00001$). Однако к концу исследования приверженность повышалась в обеих группах ($p < 0,00001$) и становилась одинаковой у лиц разного пола. Сумма баллов к 12 неделе терапии составила у мужчин 3,47 ± 0,82, у женщин – 3,46 ± 0,87 ($p = 0,74$). Как видно из данных *таблицы 3*, к моменту завершения исследования более 2/3 пациентов обоего пола стали ежедневно принимать назначенную терапию, не допуская пропусков в лечении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты Программы ФОРТИССИМО подтверждают ранее полученные данные о том, что женщины практически в любой выборке, касающейся пациентов с АГ, составляют около 60% [12–14]. Они старше мужчин и чаще имеют сочетание повышенного АД с ожирением и сахарным диабетом [13, 15–17].

В отличие от данных некоторых западных стран [18], в российской популяции пациентов с АГ практически нет различий в частоте назначения различных групп антигипертензивных препаратов у лиц разного пола. Правда, полученные данные нельзя в полной мере относить к популяции пациентов с АГ в целом, так как в данной Программе одним из критериев включения было обязательное лечение препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС) в комбинации с диуретиками, что может несколько искажать реальную ситуацию.

Важно, что назначение комбинированной формы Нолипрела А Би-форте, несмотря на предшествующую терапию ингибиторами РАС и диуретиками, приводило к статистически значимому снижению АД, в равной степени выраженному у мужчин и у женщин. Важно подчеркнуть, что снижение это происходило быстро после начала терапии Нолипрелом А Би-форте и увеличивалось по мере продолжения лечения, достигая в среднем по исследованным группам рекомендованных значений АД через 30–60 дней лечения (*табл. 2*).

Можно полагать, что этот положительный эффект обусловлен по крайней мере двумя причинами: заменой различных ИАПФ или сартанов, в основном эналаприла или лозартана (66% случаев), на периндоприл, и различных диуретиков, главным образом гидрохлортиазида, – на тиазидоподобный диуретик индапамид. Преимуществом периндоприла является то, что это жирорастворимый препарат, имеющий среди других ИАПФ наиболее высокое сродство к АПФ, значимо снижает в плазме и сосудах уровни АПФ, в том числе фермент, фиксированный на эндотелии и адвентиции сосудов [19, 20]. Кроме того, в результате биотрансформации периндоприл превращается в активно и длительно действующий метаболит – диацилпериндоприлат. Под влиянием периндоприла значимо возрастает экспрессия eNOS и уровень оксида азота (NO) в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, возможно, в связи с тем, что периндоприл среди других ИАПФ имеет наибольшее сродство с участком АПФ, связывающим брадикинин [21]. В результате периндоприл более выраженно уменьшал разрушение брадикинина под влиянием АПФ и, тем самым, в большей степени увеличивал уровень этого защитного пептида приводил к увеличению уровня Ан(1-7), обладающего эффектами, противоположными действию Ан II [21].

Второй компонент препарата Нолипрел А Би-форте – индапамид – тиазидоподобный диуретик, который оказывает выраженное антигипертензивное действие за счет салуретического и прямого вазодилатирующего действия, расслабления гладких мышц артерий, уменьшения периферического сопротивления сосудов [22]. Кроме того показано, что индапамид, в отличие от других тиазидных диуретиков, оказывает как прямое антиоксидантное действие, так и вызывая элиминацию стабильных свободных радикалов дифенил-пикрилгидразина, снижает образование малонового диальдегида из липидных пероксидов, а также уменьшает окисление линоленовой кислоты в системе ксантин/ксантиноксидаза, генерирующей супероксид анионы [23, 24]. Необходимо отметить, что антиоксидантной активностью обладает тиазидоподобный диуретик индапамид и его метаболит 5-ОН индапамид, но не тиазидные диуретики [25]. При этом в отличие от периндоприла индапамид не влияет на активность NOS, а также экспрессию двух изоформ этого фермента – eNOS и iNOS в левом желудочке [26].

В целом ряде исследований была продемонстрирована возможность индапамида, особенно в комбинации с периндоприлом, улучшать структуру и свойства сосудов, уменьшая их жесткость, увеличивая эластичность и улучшая эндотелиальную функцию.

В частности в исследовании REASON [27] Нолипрел в большей степени улучшал эластические свойства артерий, снижал пульсовое АД и индекс отраженной волны, чем атенолол. Причем в исследовании А.И. Мартынова и соавт. [28] при проведении магнитно-резонансной томографии показано, что Арифон-ретард увеличивает растяжимость аорты не только больше, чем бета-адреноблокатор,

но и антагонист кальция (амлодипин) и ИАПФ (фозиноприл). Это может объяснять столь выраженное снижение и систолического, и пульсового АД при переводе пациентов на прием Нолипрела А Би-форте в данном наблюдении.

Отчасти выраженный антигипертензивный эффект может быть обусловлен и увеличением приверженности пациентов к лечению. При назначении Нолипрела А Би-форте приверженность увеличивалась и у женщин, и особенно у мужчин, которые исходно были менее привержены к лечению (*табл. 3*). Прирост приверженности у пациентов, исходно принимавших комбинированные препараты, составил 0,79 ± 1,29, а у прочих пациентов – несколько больше, 0,89 ± 1,27, но различие не является статистически значимым ($P = 0,11$).

Несомненно, что низкая приверженность к лечению является одной из важных и широко распространенных причин [29, 30] недостаточной эффективности лечения. Низкая приверженность лечению является главной причиной снижения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение [31, 32].

Особо хотелось обратить внимание на тот факт, что выраженное снижение АД и достижение целевых его значений происходило в довольно короткие сроки от начала терапии Нолипрелом А Би-форте. Это важно с точки зрения обеспечения получения защитного эффекта антигипертензивной терапии в отношении развития неблагоприятных осложнений АГ. Как показывают результаты исследования VALUE [33], значимое снижение АД в течение первого месяца лечения обеспечивает снижение риска инсультов и общей смерти.

Более низкая частота достижения целевых значений систолического АД у женщин, полученная в данной программе, не является уникальной находкой. Это отмечали и в других российских исследованиях [34, 35]. В частности, результаты отечественного исследования ЭПИГРАФ [34], в которое были включены 231 мужчина и 319 женщин с АГ, свидетельствуют о том, что при комбинированной терапии эналаприлом с индапамидом у женщин выраженность снижения систолического АД была несколько меньше (20,5%), чем у мужчин (22,3%), и значения систолического АД на фоне терапии оставались значимо более высокими (соответственно 138,2 ± 15,0 и 134,0 ± 13,7 мм рт. ст., $p < 0,05$). Женщины достоверно реже (67,4%) достигали целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.), чем мужчины (76,6%) [34].

Причем это характерно не только для российской популяции пациентов с АГ. Так, по данным Канадского регистра (Canadian Health Measures Survey – CHMS) несмотря на то, что женщины даже чаще (89%), чем мужчины (85%) получают антигипертензивную терапию, лечение остается неэффективным у 30% женщин и 17% мужчин [36]. По-видимому, существуют какие-то гендерспецифические механизмы, препятствующие достижению целевых значений АД у женщин при практически одинаковом лечении. К таковым причинам, отчасти, можно отнести большую жесткость сосудов, большую частоту ожирения, сахарного диабета у женщин. Возможно, что женщинам в связи с этим требуется более жесткое соблюдение принципа назначения комбинированной терапии. Так, в исследовании POCA при произвольном выборе терапии достижение целевых значений АД у женщин было достоверно ниже (53%), чем у мужчин (64%). В то же время соблюдение рекомендованной схемы увеличения доз и числа антигипертензивных препаратов позволило получить в клинической практике более высокую частоту достижения целевых уровней АД, одинаковую у мужчин и женщин (около 97%) [37].

Важно отметить высокую безопасность лечения Нолипрелом А Би-форте. Практически лишь у небольшого числа пациентов врачам потребовался переход с Нолипрела А Би-форте на Нолипрел А форте или просто Нолипрел А. Не было выявлено существенных изменений уровня калия в крови, хотя обычно у женщин гипокалиемия при лечении диуретиками возникает быстрее. Не было и различий в частоте возникновения кашля у лиц разного пола, хотя известно, что при использовании ИАПФ у женщин чаще, чем у мужчин возникает кашель [34, 38, 39].

Таким образом, результаты Программы ФОРТИССИМО свидетельствуют о возможности улучшить контроль АГ в амбулаторной практике назначением фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла А/индапамида (Нолипрел А Би-форте) у лиц разного пола, без изменения переносимости и безопасности лечения. В настоящее время назначение готовых лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, остается низким [40, 41].

ВЫВОДЫ

1. В условиях амбулаторной практики женщины составляют 60% среди пациентов с недостаточным контролем АД. Женщины с АГ старше муж-

чин, имеют большую длительность заболевания. АГ чаще у женщин сочетается с ожирением и сахарным диабетом.

2. Введение в режим лечения готовой лекарственной формы с фиксированной полнодозовой комбинацией периндоприла А (10 мг) и индапамида (2,5 мг) приводит к дополнительному, в одинаковой степени выраженному у мужчин и женщин снижению АД у пациентов, ранее получавших различные комбинации ингибиторов РАС и диуретиков. Частота достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) составила у мужчин 85,9%, у женщин – 82,5%.

3. У женщин ниже, чем у мужчин частота достижения целевых значений систолического АД (соответственно 85,7 и 89,7%, $p = 0{,}013$).

4. Лечение Нолипрелом А Би-форте хорошо переносится, увеличивает приверженность пациентов к лечению у мужчин в большей степени, чем у женщин, у которых исходная приверженность к лечению выше, чем у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghanbarian A., Rashidi A., Madjid M., Aziz F. Blood pressure measures and electrocardiogram-defined myocardial infarction in an Iranian population: Tehran Lipid and Glucose trail. J Clin Hypertens. 2004; 6(2): 71–5.
2. Fiebach N.H., Hebert P.R., Stampfer M.J., et al. A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women. Am J Epidemiol. 1989; 130 (4): 646–54.
3. Hansen T.W., Kikuya M., Thijs L. et al. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Moving Lower: A Review Based on a Meta-Analysis – Clinical Implications J Clin Hypertens. (Greenwich). 2008; 10(5): 377–81.
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertens. 2013; 31(7): 1281–357.
5. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Aug. 36 p. (Clinical guideline; no. 127).
6. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety and effectiveness of fixeddose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55(2): 399–407.
7. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001; 23(8): 1296–310.
8. Глезер М.Г., Киселева И.В., Новикова М.В., Шокина Т.В. Артериальная гипертония. М.: Медиком, учебное пособие, 2011; 151 с.
9. Карпов Ю.А. от имени участников программы ФОРТИССИМО. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертонии. Кардиология. 2013; 53(3): 37–43.
10. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. Med Care. 1986; 24: 67–73.
11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1993.
12. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. от рабочей группы ВОССН. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА – 2007. Проблемы женского здоровья. 2011; 6(4): 5–11.
13. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления). Артериальная гипертензия. 2003; 9 (5): 151–4.
14. Глезер М. Г. Результаты Российского исследования Полонез (ЭффективностЬ и безоПаснОсть энаренаЛа у пациентОв с артериальНой гипЕртенЗией). Тер архив. 2006; 4: 44–50.
15. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертония у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья. 2009; 4(1): 5–17.
16. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертонии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE (Diroton EfficienceandSafetyInvestigation: RussianEstimated). Гендерные различия. Проблемы женского здоровья. 2007; 2(1): 5–14.
17. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертонией» БОЛЕРО. Системные гипертензии. 2008; 2: 31–6.
18. Klungel O.H., Paes A.H., de Boer A., et al.. Sex differences in the medication choice for hypertension in general practice. A study with written case simulations. Pharm World Sci., 2000, 22(4): 140–6.
19. Johnston C.I., Fabris B., Yamada H., et al. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. J Hypertens Suppl. 1989; 7(5): S11–6.
20. Brugts J.J., Ninomiya T., Boersma E., et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. Eur Heart J. 2009; 30(11): 1385–94.
21. Zhou X., Shang D., Zhang T., et al. Modeling of angiotensin II-angiotensin-(1-7) counterbalance in disease progression in

spontaneously hypertensive rats treated with/without perindopril. Pharmacol Res. 66(2): 177–84.
22. Waeber B., Rotaru C., Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. Expert OpinPharmacother. 2012; 13(10): 1515–26.
23. Uehara Y., Shirahase H., Nagata T., et al. Radical scavengers of indapamide in prostacyclin synthesis in rat smooth muscle cell. Hypertension. 1990; 15(2): 216–24.
24. Tamura A., Seto T., Fujii T. Antioxidant activity of indapamide and its metabolites. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1990; 38(1): 255–7.
25. Uehara Y., Kawabata Y., Shirahase H. et al. Oxygen radical scavengers and renal protection by indapamide diuretic in salt-induced hypertention of Dahl strain rats. J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 22, Suppl 6: S42–6.
26. Janega P., Kojsova S., Jendekova L. et al. Indapamide-induced prevention of myocardial fibrosis in spontaneous hypertension rats is not nitric oxide-related. Physiol Res. 2007; 56(6): 825–8.
27. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. Hypertension. 2001; 38(4): 922–6.
28. Мартынов А. И., Терновой С. К., Остроумова О. Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). Кардиология. 2002; 5: 19–22.
29. Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Мелик-Оганджанян Г.Ю., Соколова О.Ю. Приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов. Кардиоваск. тер. и профил. 2009; 8(4): 98–102.
30. Garg J.P., Elliott W.J., Folker et al. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J Hypertens. 2005; 18(5 Pt 1): 619–26.
31. Дурнецова О., Морозова Т. Клинические и фармакоэкономические аспекты применения ингибитора If-каналов ивабрадин. Врач. 2012; 7: 1–5.
32. Глезер М.Г., Авакян А.А. Резистентная артериальная гипертония. Пути преодоления проблемы. Проблемы женского здоровья. 2012; 7(1): 29–46.
33. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004; 363 (9426): 2022–31.
34. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты российского многоцентрового исследования. Сердце 2003; 2(4): 159–64.
35. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. от имени исследовательской группы: От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (POCA) Consilium medicum. 2004; выпуск 2: 18–23.
36. Wilkins K., Gee M., Campbell N. The difference in hypertension control between older men and women. Health Rep. 2012; 23(4): 33–40.
37. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Беленков Ю.Н., и соавт. Российский опыт лечения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по результатам российского исследования по оптимальному снижению артериального давления (POCA) 2 года наблюдения). Проблемы женского здоровья. 2006; 1(1): 30–6.
38. Os I., Bratland B., Dahlof B., et al. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. Am J Hypertens. 1994; 7(11): 1012–5.
39. Zee R.Y., Rao V.S., Paster R.Z., Sweet C.S., Lindpaintner K. Three candidate genes and angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough: a pharmacogenetic analysis. Hypertension. 1998; 31(4): 925–8.
40. Amar J., Vaur L., Perret M., et al. PRATIK study investigators. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). J Hypertens. 2002; 20(4): 779–84.
41. Coca A. Blood pressure control among treated hypertensive patients by Primary Care in Spain. The 2003 Control pressure study. J Hypertension. 2005; 22: 5–14.

СТРУКТУРНЫЙ И ДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Двухсторонняя овариоэктомия, проведенная в репродуктивном возрасте, приводит к развитию дисгормональных и метаболических нарушений, способствуя увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. ***Цель:*** *оценить частоту встречаемости и динамику основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с длительным течением хирургической менопаузы на фоне приема гормональной заместительной терапии (ЗГТ).* ***Методы:*** *50 пациенток с хирургической менопаузой были обследованы дважды: исходно после операции до назначения ЗГТ (1-е обследование) и повторно через 12,7 ± 5,6 лет (2-е обследование) на фоне приема ЗГТ. Помимо общеклинического обследования проводили оценку показателей липидного профиля, артериального давления, подсчет индекса массы тела, окружности талии и бедер, определение скорости пульсовой волны, измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии.* ***Результаты:*** *получено уменьшение количества женщин, не имеющих ФР (42% против 18%). При 1-м обследовании в структуре ФР преобладали пациентки с одним ФР в виде ожирения или гиперхолестеринемии. При 2-м обследовании в равном проценте встречались женщины с 1, 3 и более ФР, у которых при УЗДГ МАГ были выявлены атеросклеротические изменения. В структуре ФР доминировала артериальная гипертензия. Несмотря на прием ЗГТ отмечена тенденция к увеличению всех «атерогенных» показателей липидного обмена.* ***Заключение:*** *длительное течение хирургической менопаузы характеризуется существенным нарастанием ФР сердечно-сосудистых заболеваний с форсированием метаболического синдрома, а также развитием субклинического течения атеросклеротического поражения сосудов.*

Ключевые слова: женщины, хирургическая менопауза, факторы риска, ожирение, артериальная гипертензия, курение, липиды, скорость пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа.

Bilateral ovarietctomy presented in reproductive age leads to development of dishormonal and metabolic disorders, contributing to increased risk of cardiovascular diseases development. ***Objective:*** *to assess the frequency of occurrence and the dynamics of the main risk factors for cardiovascular diseases in women with continuous surgical menopause in patients receiving hormonal replacement therapy (HRT).* ***Methods:*** *50 patients with surgical menopause were examined twice: initially after the operation until the appointment of the HRT (1st survey) and repeatedly after 12,7 ± 5,6 years (2nd survey) against the background of HRT. Apart from clinical examination assessment of lipid profile, blood pressure, calculation of body mass index, waist and thighs circumstance, measurement of pulse wave velocity and intima-media thickness of the common carotid artery were performed.* ***Results:*** *decrease in the number of women without risk factors (42% against 18%) was obtained. 1st survey showed prevalence of patients with singular risk factor such as obesity or hypercholesterolemia. During the 2nd survey showed equal percentage of women with one, three and more risk factors, who had features of atherosclerotic changes detected by ultrasound imaging of carotid arteries. Arterial hypertension appeared to be the leading risk factor. Despite continuous HRT the tendency to increased atherogenic lipids was observed.* ***Conclusion:*** *long-term course of surgical menopause is characterized by significant increase of cardiovascular risk factors and development of metabolic syndrome as well as the development of subclinical atherosclerotic vascular lesions.*

Key words: women, surgical menopause, risk factors, obesity, hypertension, smoking, lipids, pulse wave velocity, the thickness of the intima-media.

И.В.Воеводина,
Е.Ю.Майчук,
С.В.Юренева,
С.В.Моисеенко,
Т.В.Митрохина
МГМСУ имени А.И.Евдокимова, НИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН им. В.И.Кулакова, г. Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Воеводина Ирина Викторовна
доцент кафедры госпитальной терапии №1, к.м.н. МГМСУ им А.И.Евдокимова
Адрес: *127473, Москва, ул. Делегатская, 20*
тел.: *(499) 268-72-55*
e-mail: *voevodina-1960@mail.ru*

Долгие годы существовало мнение о преобладании распространения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин, что не нашло подтверждения в эпидемиологических исследованиях [1]. В предоставленном отчете комитета статистики Американской кардиологической ассоциации показано, что более 10 000 женщин в возрасте 45 лет страдают острым инфарктом миокарда, и их количество с каждым годом увеличивается [2]. В Европе непосредственно от ИБС умирает каждая пятая женщина [3]. Рост сердечно-сосудистой патологии, поздняя диагностика у женщин обусловлены атипичной симптоматикой болевого синдрома, его выраженным вегетативным сопровождением, наличием безболевой ишемии, высокой частотой ложноположительных результатов при проведении нагрузочных тестов, редким проведением инвазивных вмешательств, а также особенностями физиологии и патофизиологии женского организма [4, 5]. Так, продолжительность сердечного цикла, уровень артериального давления (АД) и липидов крови, а также функция эндотелия и содержание воды в организме меняются у жен-

щин в зависимости от фаз менструального цикла [6]. Риск развития ССЗ у женщин в возрасте до 40 лет является крайне низким. Дефицит половых гормонов, возникающий при менопаузе, способствует развитию метаболических и сосудистых факторов риска (ФР) ССЗ и ухудшает качество жизни. Доказано, что хирургическая менопауза значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость, риск смерти от инфаркта миокарда и общую смертность [7, 8]. По данным отечественных авторов, при хирургической менопаузе частота развития ССЗ повышается в 2–4 раза по сравнению с женщинами того же возраста с сохраненными яичниками [8, 9]. Установлено, что ранняя преждевременная менопауза, возникшая до 35 лет, увеличивает риск развития ИБС в 3 раза, а хирургическая – в 7 раз [8, 10]. Таким образом, эстрогенный профиль на протяжении всей жизни женщины определяет состояние сердца и сосудов, как бы являясь осью гормонального континуума, подчеркивая роль менопаузы, как дополнительного ФР. ФР являются одинаковыми для мужчин и женщин, но различаются по значимости и вкладу отдельных факторов в общий риск развития сердечно-сосудистых исходов. Для женщин наибольшее значение имеет гормональная недостаточность, курение, ожирение и развитие сахарного диабета (СД) [9, 10]. Доказано, что **курение**, оказывая влияние на нарушение метаболизма эстрогена, вызывает спазм коронарных артерий, индуцирует повреждение эндотелия, нарушает нормальную реологию крови, повышает «атерогенные» фракции липидного профиля, способствует более раннему наступлению менопаузы (на 2–6 лет) и более выраженному течению менопаузального синдрома [11]. Важнейшим фактором, инициирующим каскад сердечно-сосудистых событий, является **артериальная гипертензия** (АГ), которая до наступления менопаузы в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, более низким объемом циркулирующей крови и меньшей ее вязкостью [12, 13]. Считается, что даже умеренная или пограничная АГ (менее 140/90 мм рт. ст.) вызывает более значимую эндотелиальную дисфункцию и развитие сердечно-сосудистых осложнений у женщин, в сравнении с мужчинами [14, 15]. **Дислипидемия** является общепризнанным ФР развития ССЗ. Наиболее выраженные «атерогенные» изменения липидного обмена начинаются за три года до естественной менопаузы и продолжаются в течение одного года после ее наступления [6]. Предиктором риска ИБС для женщин является сочетание низких значений (менее 40 мг/дл) концентрации ХС ЛПВП, увеличение ТГ (более 150 мг/дл) и уменьшение соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП [16]. Гипертриглицеридемия как предиктор ССЗ более неблагоприятна для женщин, чем для мужчин [8, 17]. Медико-социальной проблемой общества в настоящее время является **ожирение**, которое рассматривается как эпидемия XXI века. Статистика ВОЗ свидетельствует, что в 2008 г. приблизительно 1,5 млрд взрослого населения планеты имели избыточную массу тела, а к 2015 г. ожидается увеличение количества лиц с данной патологией примерно до 2,3 млрд [2]. У женщин, имеющих общее и абдоминальное ожирение (АО), менопауза наступает в более старшем возрасте, сочетаясь с более выраженными проявлениями климактерического синдрома [18, 19]. Долгосрочное (в течение 8,5 лет) проспективное исследование EWET (Enlarged Waist/Elevated Triglycerides) у 557 женщин в возрасте 48–76 лет выявило возрастание смертности в 5 раз при наличии сочетания увеличения ОТ (> 88 см) и ТГ (⩾ 1,7 ммоль/л) [8, 17]. Наличие у пациентки АО и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования метаболического синдрома. В основе всех метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с метаболическим синдромом находится инсулинорезистентность и компенсированная гиперинсулинемия. АО напрямую связано с состоянием инсулинорезистентности [11].

Сахарный диабет значимо повышает риск развития ССЗ и смертности от них, а также нивелирует половые различия частоты развития ИБС [8]. Гипергликемия приводит к дефициту NO, а также к активации продукции эндотелина-1, важнейшего вазоконстриктора, что способствует атеросклеротическому повреждению сосудов. Доказано, что при наличии СД риск смерти от ССЗ в 3–4 раза выше, при этом в 60% случаев причиной смерти является кардиоваскулярная, а в 10% – цереброваскулярная патология [20].

Одной из наиболее обсуждаемых проблем в литературе является использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин, находящихся в постменопаузе. По данным литературы сложилась неоднозначная ситуация в отношении доказательств кардиопротективных свойств ЗГТ [8, 21]. По результатам исследования RESEARCH, опубликованного в 2012 г., установлено, что у женщин, начавших ЗГТ в ранней постменопаузе и получавших ее более 10 лет, наблюдалось значимое снижение риска общей смертности (на 52%), сердечной

недостаточности или инфаркта миокарда без какого либо повышения риска рака, венозной тромбоэмболии и инсульта. Этот эффект сохранялся у женщин в течение более 16 лет наблюдения [22, 23]. По данным современных литературных источников прием ЗГТ независимо от пути введения уменьшает урогенитальные и менопаузальные симптомы (приливы и гипергидроз) у женщин в ранней постменопаузе, оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, значимо не влияет на уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) [24, 25]. Имеются доказательства, что у женщин с билатеральной овариоэктомией, произведенной до 45 лет, прием ЗГТ статистически значимо снижает риск сердечно-сосудистой смертности [20, 22]. Пациенткам, перенесшим тотальную овариэктомию, назначается монотерапия эстрогенами, кардиопротективный эффект которых наиболее изучен. Считается, что ЗГТ следует начинать в ранние сроки после оперативного вмешательства, с целью смягчения процесса адаптации организма женщины к остро возникшему дефициту эстрогенов и предотвращения развития постовариэктомического синдрома [1, 21]. В настоящее время установлено, что решающее значение при рассмотрении вопроса о назначении ЗГТ в определении соотношения пользы и риска имеет возраст женщины и продолжительность менопаузы. Дискуссионным является вопрос о длительности приема ЗГТ.

Целью настоящего исследования явилось: оценить влияние и динамику фактора риска на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин на фоне длительного течения хирургической менопаузы и приема ЗГТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования: кафедра госпитальной терапии №1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.Е. Евдокимова, отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Участники исследования

В исследование были включены 50 пациенток с хирургической менопаузой, которые были обследованы дважды: после операции и до начала ЗГТ (1-е обследование) и по прошествии длительного периода времени, составившего12,7 ± 5,6 лет (2-е обследование). Показаниями к оперативному лечению послужили доброкачественные заболевания матки и придатков, эндометриоз, гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза, миома или их сочетание. У большинства (83%) пациенток была выполнена тотальная гистерэктомия с билатеральной овариоэктомией и в 17% – субтотальная гистерэктомия с билатеральной овариоэктомией, что позволило специалисту гинекологу-эндокринологу назначить монотерапию эстрогенами в различных лекарственных формах (таблетки, гель, пластырь) и лишь 5 пациенток получали комбинированную ЗГТ. Помимо приема ЗГТ, некоторые пациентки принимали антигипертензивную терапию. Следует отметить, что критериями включения в исследование, наряду с хирургической менопаузой, являлись отсутствие клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы до операции, возраст проведения операции до 45 лет и возраст повторного обследования, не превышающий 55 лет.

Методы исследования

При проведении настоящего исследования всем пациенткам проводилось клиническое обследование с определением индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) и вычислением соотношения ОТ/ОБ, скорости пульсовой волны (СПВ) на участке от сонной до бедренной артерии с помощью ультразвукового допплеровского аппарата PulseTrace (PWVMicroMedical, Великобритания), определение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) с помощью ультразвуковой диагностики магистральных артерий головы (УЗДГ МАГ) на УЗИ-аппарате General Electrics Vivid 3 (Япония), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) при помощи прибора «Кардиотехника-4000» (Россия) с использованием 3-канального записывающего устройства, суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием комплекса АВРМ-04 фирмы Meditech (Венгрия), определение уровня липидов крови с вычислением коэффициента атерогенности, глюкозы крови. Оценка гинекологического, гормонального статуса, назначение индивидуально подобранной ЗГТ, контроль ее безопасности, маммография, УЗИ малого таза проводились гинекологом-эндокринологом.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере AMDPhenom с использованием набора программ STATISTICA 6.0 (StatSoftInc, США). Дисперсионный анализ (ANOVA) использовался в версии статистического пакета SAS 6.12. При анализе результатов определяли базовые статистики: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ). Внутригруппо-

вые описательные статистики вычислялись с использованием средних частот и ошибок отклонений с помощью критерия Фишера, парных критериев и логистической регрессии. Для определения диагностической ценности выявленных симптомов вычислялось отношение шансов (OR-oddis ratio), доверительный интервал (ДИ) и значение *p*. Оценка достоверности показателей проводилась с помощью критерия Стьюдента-Фишера. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток на момент 1-го обследования составлял 39,4 ± 7,1 лет, а ко времени 2-го обследования – 51,5 ± 3,1 лет. Длительность приема ЗГТ составила 8,0 ± 4,5 лет, а длительность менопаузы – 13,2 ± 0,7лет. Преобладали пациентки с высшим образованием (64%), более половины женщин продолжали работать ко времени повторного обследования, 14 женщин курили.

Большинство (72,1%) пациенток начали принимать ЗГТ в первый год после оперативного вмешательства. Большая часть пациенток (46,5%) принимала ЗГТ более 10 лет, 18 женщин (36,3%) продолжали принимать ЗГТ ко времени повторного обследования.

Анализ данных анамнеза у пациенток выявил отягощенную наследственность по ИБС (36%) и АГ (60%). Исходно при 1-м обследовании у 48% женщин отсутствовали ФР. Преобладали пациентки с наличием 1 ФР, в виде гиперхолестеринемии и ожирения. У пациенток с тремя и более ФР преобладало ожирение. При 2-м обследовании количество женщин без ФР существенно уменьшилось. Отмечен существенный рост встречаемости 1, 2 и более ФР (*рис. 1*). Среди пациенток с наличием трех и более ФР в 88,2% доминировала АГ.

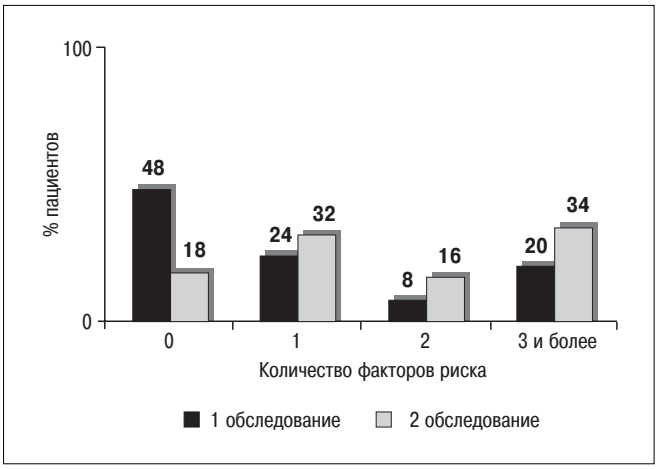

Рисунок 1. Распределение пациенток по числу факторов риска, выявленных при 1 и 2 обследовании

Таким образом, при сопоставлении частоты регистрации ФР ССЗ и их сочетаний у одной пациентки, отмечено значительное ухудшение анализируемых показателей, что несомненно требует проведения более детального анализа по уточнению влияния как отдельного ФР, так и их комбинации, а также – определение ранних атеросклеротических изменений в связи с выявляемыми ФР.

В течение длительного периода наблюдения за пациентками не произошло достоверного изменения основных антропометрических показателей, особенно определяющих наличие АО. Несмотря на незначительное увеличение ОТ и ОБ, отношение ОТ/ОБ составило 0,78 ± 0,11. Следует отметить отсутствие увеличения массы тела у пациенток на фоне длительного приема ЗГТ (28,1 ± 4,9 кг против 28,7 ± 4,9 кг при 2-м обследовании). Отмечена тенденция к увеличению всех «атерогенных» показателей липидного обмена, а также САД. Сопоставляя основные показатели функциональных методов обследования в динамике (*табл. 1*), достоверных изменений по большинству из них не получено.

Отсутствие достоверных различий в показателях результатов СМАД в динамике демонстрирует эффективность проводимой антигипертензивной терапии. Анализ показателей СМЭКГ у пациенток при 2-м обследовании выявил уменьшение максимальной и средней ЧСС. В полтора раза уменьшилось количество пациенток с нарушениями ритма (74% против 56%) и со склонностью к тахикардии (45,2% против 26%), нормализовался циркадный индекс. У 6 пациенток при 2-м обследовании была зафиксирована горизонтальная депрессия сегмента ST более 1 мм, требующая проведения дополнительных методов обследования для верификации диагноза ИБС. При 1-м обследовании пациенток,

Таблица1

Основные результаты функциональных методов исследования (СМАД и СМЭКГ) при динамическом контроле

Параметры	1-е обследование	2-е обследование
ЧСС min сутки, уд/мин	52,1 ± 7,2	52,2 ± 8,2
ЧСС max сутки, уд/мин	133,3 ± 18,9	129,4 ± 17,7
ЧСС ср. сутки, уд/мин	74,5 ± 9,3	72,8 ± 9,9
Циркадный индекс ЧСС	1,14 ± 0,36	1,27 ± 0,12
САД, ср. за сутки, мм рт. ст.	117,9 ± 8,4	121,5 ± 10,8
ДАД сутки, мм рт. ст.	71,6 ± 5,9	76,3 ± 7,3
ПАД сутки, мм рт. ст.	46,4± 4,6	45,1± 6,2

вне зависимости от наличия ФР, изменений при проведении УЗДГ МАГ не было выявлено, толщина КИМ ОСА в среднем составила 0,74 ± 0,19 мм. Анализ данных УЗДГ МАГ у пациенток при 2-м обследовании с наличием 2 ФР выявил извитость артерий без изменения показателя толщины КИМ, а при наличии 3 и более ФР – увеличение толщины КИМ ОСА (0,91 ± 0,1 мм). Значение показателя СПВ в зависимости от наличия двух или трех ФР составило 11,5 ± 4,4 м/с и 12,3 ± 5,3 м/с соответственно.

Учитывая сложную структуру ФР ССЗ у обследованных женщин, нами предпринята попытка вычленения ведущего ФР и рассмотрения его влияния на показатели, определяющие развитие атеросклероза и его клинических вариантов. Таким образом, было выделено 5 подгрупп пациенток при 1-м обследовании: с наличием или отсутствием абдоминального и общего ожирения, АГ, курения, увеличения ХС ЛПНП. Сравнительный анализ между пациентками в подгруппах проводился как исходно, так и при 2-м обследовании.

Несмотря на увеличение числа пациенток с АО при 2-м обследовании (n = 17), мы анализировали данные 15 пациенток, которые при 1-м обследовании имели АО. Пациентки без АО отличались нормальными показателями артериального давления, липидного и углеводного обмена. Обращает на себя внимание (*табл. 2*), что при 1-м обследовании пациентки с АО имели ($p < 0,05$) более высокие показатели САД в сочетании с ожирением и нарушением показателей липидного обмена (увеличение ОХС, КА, ТГ). При 2-м обследовании пациенток с АО отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателей САД как офисного, так и по данным СМАД (Т-критерий 1,65, $p < 0,05$). В динамике ИМТ у пациенток увеличился ($p < 0,05$) вне зависимости от наличия АО, однако у пациенток с АО превалировало ($p < 0,05$) ожирение 1 степени. Достоверное ($p < 0,05$) увеличение ОТ во всех подгруппах не привело к увеличению соотношения ОТ/ОБ, более того, данный показатель ($p < 0,05$) снизился у пациенток с наличием АО, что подчеркивает отраженный в литературе положительный эффект длительного приема ЗГТ. Анализ параметров липидного профиля выявил достоверное ($p < 0,05$) увеличение ХС ЛПНП, ОХС и ХС ЛПВП у пациенток вне зависимости от наличия данного ФР. Показатели ТГ у пациенток с АО в течение десятилетнего наблюдения не изменились и сохранили прежние высокие показатели (1,9 ± 0,3 ммоль/л). Несмотря на наличие у пациенток АО, отмечен позитивный сдвиг в виде увеличения ХС ЛПВП и снижения КА. В данной подгруппе большинство пациенток начали прием ЗГТ в первый год после операции. Средние значения СПВ превысили пограничные значения (12,08 ± 5,47 м/с), а толщина КИМ ОСА составила 1 мм (0,97 ± 0,03).

Аналогично анализу полученных результатов в зависимости от наличия АО, нами был проведен

Таблица 2

Сравнительный анализ компонентов метаболического синдрома у пациенток в зависимости от наличия АО

Показатели	Пациенты без АО, ОТ ⩽ 80 см		Пациенты с АО, ОТ > 80 см	
	1-е обследование n = 35	2-е обследование n = 33	1-е обследование n =15	2-е обследование n = 15
САД, мм рт. ст.	120,4 ± 12,1	120,9 ± 16,9	125,00 ± 10,7	133,7 ± 24,4*,**
ДАД мм рт. ст.	79,9 ± 10,1	76,6 ± 11,6	84,0 ± 9,1	85,0 ± 10,7
ИМТ, кг	24,4 ± 2,8	26,7 ± 3,7*	30,9 ± 4,1	32,2 ± 4,2**
ОБ, см	98,8 ± 1,1	103,5 ± 1,3	110,2 ± 2,6	119,3 ± 2,7*,**
ОТ, см	76,4 ± 7,2	80,6 ± 7,9*	94,0 ± 6,7	98,7 ± 10,4*,**
ОТ/ОБ	77,4 ± 6,1	77,8 ± 5,6	85,6 ± 4,5	82,9 ± 6,3***
ОХс, ммоль/л	5,2 ± 0,9	5,7 ± 1,0*	5,7 ± 1,3	5,9 ± 1,1
ХСЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 1,1	3,4 ± 0,7*	2,8 ± 1,2	3,4 ± 0,7*
ХСЛПВП, ммол/л	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,2	1,7 ± 0,5*
КА, ммоль/л	2,6 ± 0,1	3,0 ± 0,2*	3,5 ± 0,3	3,2 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	1,1 ± 0,8	1,2 ± 1,3	1,9 ± 1,3	1,9 ± 1,3
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,5	5,2 ± 0,7	5,4 ± 1,0	5,7 ± 1,4

Примечание. * – наличие достоверного ($p < 0,05$) различия показателей по сравнению с первым обследованием; ** – наличие достоверного ($p < 0,05$) различия показателей у пациенток с ожирением по сравнению с не имевшими ожирения.

сравнительный анализ результатов обследования пациенток в зависимости от наличия или отсутствия других ФР ССЗ: общего ожирения, АГ, курения, нарушения показателей липидного профиля.

При 1-м обследовании пациентки с наличием **ожирения** отличались высокими ($p < 0,05$) показателями ИМТ (30,4 ± 0,8 против 24,9 ± 0,7кг/м^2 без ожирения) и изменениями липидного обмена в виде увеличения ОХС (5,8 ± 0,4 против 5,4 ± 0,2 ммоль/л), ТГ (1,7 ± 0,4 против 1,5 ± 0,2 ммоль/л), КА (3,2 ± 0,4 против 2,7 ± 0,2 ммоль/л). Показатели САД не превышали значений 130 мм рт. ст., однако показатели ДАД были выше ($p < 0,05$) 85 мм рт. ст. (85,0 ± 2,9 мм рт. ст.). В подгруппе пациенток без ожирения при 2-м обследовании анализируемые показатели оставались в норме, кроме ($p < 0,05$) увеличения ХС ЛПНП, а с наличием ожирения – выявлено увеличение ($p < 0,05$) показателей офисного и среднесуточного САД (126,8 ± 2,9 мм рт. ст. против 121,5 ± 2,4 мм рт. ст.), которые вместе с тем были ниже, чем в подгруппе с абдоминальным ожирением. «Атерогенные» (ХС ЛПНП и ОХС) показатели липидного профиля у пациенток с ожирением увеличились ($p < 0,05$) и превосходили данные показатели (6,1 ± 0,3 ммоль/л) у пациенток при наличии других ФР. Уровень ТГ в данной подгруппе не изменился. Наличие ожирения сочеталось с абдоминальным ожирением, показатели ОТ и ОБ отличались ($p < 0,05$) от показателей при 1-м обследовании пациенток с ожирением и без наличия ожирения. Отмечено увеличение глюкозы 5,6 ± 0,4 ммоль/л с тенденцией к снижению в динамике (5,5 ± 0,1 ммоль/л). Индивидуальный анализ пациенток с наличием ожирения выявил у шести пациенток АГ, а у двух пациенток – СД. Анализ гинекологического статуса выявил, что 9 пациенток были прооперированы до 40 лет. Длительность приема гормонотерапии составила более 8 лет. К моменту повторного обследования принимали ЗГТ три пациентки. Средние значения показателей СПВ и толщины КИМ ОСА у пациенток с наличием ожирения были несколько выше, чем у пациенток без ожирения и пациенток с наличием АО, однако не достигали статистической достоверности.

Уточнение роли АГ продемонстрировало рост ее распространенности в два раза, что существенно опережает все остальные рассматриваемые ФР. Мы решили оценить в динамике 11 пациенток, имеющих исходно повышенное АД. При 1-м обследовании пациентки с наличием АГ (140/80 мм рт. ст. и более) в отличие от пациенток без АГ имели высокие показатели ИМТ (28,3 ± 1,1 против 24,9 ± 0,7 м/кг^2). В анамнезе у большинства пациенток с АГ отмечалась отягощенная наследственность по АГ, ИБС и их сочетанию. В данной подгруппе исходно отмечены самые низкие значения показателей ХС ЛПНП (2,4 ± 0,2 ммоль/л) и ТГ (1,3 ± 0,2 ммоль/л). Анализ представленных показателей при 2-м обследовании выявил достоверное ($p < 0,05$) увеличение ХС ЛНПН, показатели которого не отличались от показателей в других подгруппах (3,5 ± 0,1 ммоль/л). Показатели АД у пациенток при 2-м обследовании с наличием АГ в динамике не претерпели выраженных изменений (133,8 ± 4,6 мм рт. ст. против 131,7 ± 1,9 мм рт. ст.). Среднесуточные показатели при проведении СМАД не превышали значений 130/80 мм рт. ст. Большинство пациенток получали эффективную гипотензивную терапию. У пациенток с АГ при 2-м обследовании было выявлено ($p < 0,05$) увеличение ИМТ (31,2 ± 1,1 кг/м^2), нарастание проявлений АО, увеличение ($p < 0,05$) «атерогенных» фракций липидного обмена, достигшее значений в других подгруппах, отсутствовали изменения углеводного обмена. Показатели СПВ и толщины КИМ ОСА в целом не отличались от средних значений по группе в целом, однако значение толщины КИМ ОСА было ниже (0,93 ± 0,02 мм), чем у пациенток с другими ФР.

Исходно 13 пациенток имели разный стаж **курения**, причем у трех пациенток отмечалось пассивное курение. Средний возраст пациенток был достоверно выше ($p = 0,0149$), чем в группе некурящих. При сравнительном анализе исходных показателей в зависимости от наличия курения было выявлено отсутствие достоверных различий по всем анализируемым показателям, кроме ТГ, значения которых были ($p < 0,05$) выше (1,7 ± 0,4 против 1,3 ± 0,1 ммоль/л у некурящих). Анализ курящих пациенток при 2-м обследовании, которых стало 14, выявил наличие ($p < 0,05$) признаков АО, увеличение «атерогенных» фракций липидного спектра, увеличение офисного, среднесуточного и среднесуточного пульсового АД (49,3 ± 1,6 мм рт. ст.) при проведении СМАД, что совпадает с литературными данными [10]. Значения ОТ и ОБ увеличились (Δ 6,8 ± 1,2), однако были ниже, чем в подгруппах с другими ФР. Изменений углеводного обмена не было выявлено. Показатели СПВ превышали средние значения по группе и соответствовали показателям в подгруппе с ожирением. Показатель толщины КИМ ОСА у пациенток с наличием курения не превышал 1,0 (0,94 ± 0,03).

Анализ показателей липидного спектра в отдаленном периоде хирургической выявил значительное увеличение (52% против 18%) пациенток с **измененным липидным профилем**. Увеличение ХС

ЛПНП у пациенток часто сочеталось с увеличением показателей ОХС (6,7 ± 0,3 ммоль/л), ТГ (1,7 ± 0,4 ммоль/л), а также с наличием АО ($p < 0,001$) без значительного увеличения ИМТ (28,1 ± 1,7 кг/м^2 против 26,7 ± 1,2 кг/м^2). При СМАД отмечено достоверно увеличение средних показателей САД за сутки (124,4 ± 2,5 мм рт. ст. против 117,7 ± 3,0 мм рт. ст.), ДАД (75,4 ± 1,3 мм рт. ст. против 71,3 ± 2,0 мм рт. ст.), ПАД (48,6 ± 1,7 мм рт.ст. против 45,8 ± 2,0 мм рт. ст.). В данной подгруппе две пациентки курили и продолжают курить, а у двух пациенток выявлен СД. Анализ результатов СМ ЭКГ у двух пациенток выявил ишемическую депрессию сегмента ST, возникшую на фоне физической нагрузки. У пациенток данной подгруппы, в отличие от пациенток с другими ФР ССЗ, выявлены маркеры атеросклероза в виде извитости и утолщения, которые встречались у половины пациенток, а увеличение толщины КИМ ОСА 0,95 ± 0,05 мм было выявлено у 8 пациенток. Показатели СПВ незначительно превышали нормальные значения (12,48 ± 0,67 м/с).

При проведении корреляционного анализа (*табл. 3*) у пациенток в отдаленном периоде хирургической менопаузы были выявлены положительные коррелятивные связи между показателями СПВ и толщины КИМ ОСА с ИМТ и показателями липидного спектра, между возрастом хирургической менопаузы и толщиной КИМ ОСА, $p = 0,0002$) и отрицательная связь с показателями ХС ЛПВП.

Наличие динамики и многообразие встречаемости ФРССЗ послужили поводом для проведения логистической регрессии с подсчетом моделирования отношения шансов атеросклероза у женщин с хирургической менопаузой в зависимости от возраста и выраженности симптоматики (*табл. 4*).

Выявлено достоверное влияние основных ФР: САД, общего и АО, ХСЛПНП на развитие атеросклероза с подсчетом на единицу (год) возраста. У пациенток с наличием ожирения и семейного анамнеза по СД, в отличие от пациентов без ожирения и семейного анамнеза, ожирение в 10 раз увеличивает шансы развития атеросклероза. У пациенток с выявленным увеличением значений ПАД за сутки и за день при проведении СМАД, шансы развития атеросклероза возрастают также более чем в 10 раз. Подъем АД на 1 мм рт. ст. и увеличение ХС ЛПНП увеличивают шансы развития атеросклероза в 3 раза, а увеличение массы тела на 1 кг и ОТ, и ОБ на 1см – 11,5 и 5 раз соответственно.

Таблица 3

Коррелятивные связи между ранними «доклиническими» маркерами атеросклероза и возрастом менопаузы, индексом массы тела и липопротеидами

	Длительность менопаузы, лет	ИМТ, кг/м^2	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л
СПВ, м/с	$r = 0,08$; $p = 0,62$	$r = 0,32$; $p = 0,073$	$r = 0,40$; $p = 0,041$	$r = -0,49$; $p = 0,045$
КИМ, мм	$r = 0,51$; $p = 0,002$	$r = 0,36$; $p = 0,014$	$r = 0,37$; $p = 0,040$	$r = -0,31$; $p = 0,071$

Таблица 4

Шансы развития атеросклероза у женщин с хирургической менопаузой

Признаки	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	Достоверность (p)
Семейный анамнез по СД	10,02	1,065/94,25	0,044
САД, мм рт. ст.	3,0	1,001/1,060	0,042
ИМТ,кг/м^2	11,5	1,008/1,232	0,034
ОТ, см	5,2	1,009/1,097	0,018
ОБ, см	5,5	1,004/1,109	0,035
САД ср. за сутки, мм рт. ст.	5,9	1,004/1,117	0,036
САД ср.за день, мм рт. ст.	6,0	1,001/1,122	0,045
ПАД за сутки, мм рт. ст.	11,8	1,016/1,230	0,023
ПАД за день, мм рт. ст.	12,0	1,015/1,235	0,024
ИВСАД за день,%	8,7	1,015/1,163	0,017
ХСЛПНП, ммоль/л	3,3	1,361/7,939	0,008

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на улучшение качества жизни, а также высокие темпы развития современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место среди причин смертности. Для своевременного выявления ССЗ и проведения ранних профилактических мероприятий необходимо воздействовать на ФР [26]. Хирургическая менопауза, наступившая в репродуктивном периоде, являясь дополнительным ФР, ассоциируется с увеличением ФР ССЗ [5, 8, 27]. Коморбидность у женщин с хирургической менопаузой выше, чем в среднем в популяции. Проведенный динамический анализ данных клинического обследования пациенток с относительно невысоким исходным риском сердечно-сосудистых осложнений выявил существенное увеличение и изменение структуры ФР ССЗ у оперированных женщин в отдаленном периоде после выполнения билатеральной овариоэктомии. В структуре ФР у пациенток при 2-м обследовании отмечается увеличение частоты встречаемости изолированной АГ практически в 2 раза, что совпадает с литературными данными [8, 14, 15]. Хотя нет однозначного мнения о влиянии эстрогенов на уровень АД, в ряде работ было показано, что в постменопаузе отмечается его повышение. Повторный анализ данных Фремингемского исследования выявил более высокий уровень САД после прекращения менструальной функции [8, 11, 15], что обусловлено повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и периферического сосудистого сопротивления, увеличением объема циркулирующей крови и базального уровня норадреналина, развитием метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции [10, 13]. В нашем исследовании не было выявлено выраженных изменений в показателях САД в отдаленном периоде хирургической менопаузы, так как большинство пациенток принимали гипотензивную терапию в сочетании с приемом ЗГТ. Отмечена взаимосвязь АГ с наличием абдоминального и общего ожирения [18, 19, 28]. Менопауза, вне зависимости от причин возникновения, может приводить к перераспределению жировых отложений в организме, которое быстро формируется в качестве компенсаторной реакции, так как висцеральный жир, являясь местом внегонадного синтеза эстрогенов, высокочувствителен к липолитическому действию катехоламинов и низкочувствителен к антилиполитическому влиянию инсулина [9, 15]. Динамический анализ пациенток в отдаленном периоде менопаузы не выявил достоверного роста индекса массы тела и АО. Несмотря на выявленное незначительное увеличение ОТ и ОБ, показатель ОТ/ОБ соответствовал 0,78 ± 0,11. У пациенток с наличием абдоминального и общего ожирения часто отмечалась АГ с показателями, превышающими АД 140/80 мм рт. ст., а также нарушения углеводного обмена, в отличие от пациенток без ожирения, что подчеркивает значимость ожирения в развитии метаболического синдрома [12, 19, 29]. У пациенток с наличием курения были выявлены все составляющие метаболического синдрома, что согласуется с данными литературы [5, 8], однако частота встречаемости АО была меньше, чем у пациенток с наличием других ФР.

Во многих литературных источниках отмечено благоприятное действие эстрогенов на липидный спектр крови, преимущественно за счет снижения ХС-ЛПНП у женщин как в постменопаузе, так и у пациенток с хирургической менопаузой [20, 21, 24, 25]. Результаты нашего исследования показали некоторый прирост показателей ХС ЛПНП у женщин за время существования хирургической менопаузы, а также значительное увеличение количества пациенток с наличием «атерогенного» изменения состава показателей липидного спектра. Нарушения липидного обмена сопровождались АГ, наличием ожирения, т.е. у пациенток с дислипидемией отмечались все составляющие метаболического синдрома, а также субклиническим течением атеросклеротических процессов. Важно подчеркнуть, что у обследованных нами оперированных женщин за длительный период существования хирургической менопаузы и приема ЗГТ не произошло снижения ХС ЛПВП, несмотря на возникший дефицит эстрогенов. Высокие показатели ТГ были выявлены у пациенток с наличием ожирения (1,7 ± 0,4 ммоль/л), АО (1,9 ± 0,3 ммоль/л) и увеличением ХСЛПНП (1,7 ± 0,3 ммоль/л). У большинства пациенток с наличием ФР прием ЗГТ был начат в течение первого года после операции. Доказано, что если в течение первого года ЗГТ не происходит значимых изменений липидного профиля, появление их в дальнейшем на фоне продолжения применения того же препарата маловероятно. В нашу задачу не входила оценка влияния препарата ЗГТ и деление пациенток в зависимости от сроков приема гормонотерапии.

Ранняя доклиническая диагностика атеросклеротического поражения сосудов с использованием неинвазивных методов исследования: УЗДГМАГ с определением толщины КИМ и измерение скорости пульсовой волны расширяет возможности вторичной профилактики и ранних лечебных профилактических подходов. В литературе отмечены кор-

реляционные взаимосвязи увеличения толщины КИМ ОСА с повышением пульсового давления, уровнем ТГ, ИМТ и возрастом [22]. У женщин с хирургической менопаузой выявлена отрицательная корреляция между величиной КИМ ОСА и возрастом проведения операции [25]. Выявленные в нашем исследовании при УЗДГ МАГ и СПВ корреляционные связи с возрастом менопаузы, ИМТ и показателями липидного профиля доказывают значимость влияния данных ФР на развитие атеросклеротических процессов и подчеркивают диагностическую значимость данных методик. У пациенток с наличием ожирения и изменениями показателей липидного профиля были выявлены атеросклеротические изменения в виде увеличения толщины КИМ ОСА более 1 мм, извитость и утолщения, увеличение СПВ, которые проявлялись субклинически. Несмотря на увеличение «атерогенных» изменений в липидном спектре у пациенток без наличия ФР, выраженных проявлений атеросклеротических изменений выявлено не было (СПВ – 11,38 ± 3,16, ТИМ ОСА – 0,93 ± 0,02 мм).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное течение хирургической менопаузы, возникшее в репродуктивном возрасте, приводит к нарастанию ФР, их сочетанию с формированием метаболического синдрома и развитием субклинического атеросклеротического процесса. Наличие изменений углеводного обмена, а также увеличение толщины КИМ ОСА свидетельствует в пользу необходимости учитывать наличие ожирения (а не только его абдоминального варианта) у женщин с хирургической менопаузой в качестве ФР развития атеросклероза. Наличие АО приводит к развитию АГ и значительному увеличению ХСЛПНП и ТГ, значение которых очень важно учитывать у женщин в менопаузе. Несмотря на увеличение количества пациенток с АГ и наличие составляющих метаболического синдрома при длительном течении хирургической менопаузы, выраженных атеросклеротических изменений не было выявлено, что, возможно, обусловлено приверженностью антигипертензивной терапии в сочетании с длительным приемом ЗГТ. У пациенток с хирургической менопаузой и длительным анамнезом курения, несмотря на наличие проявлений метаболического синдрома, отмечена достоверно меньшая встречаемость АО. Наличие изменений «атерогенных» показателей липидного профиля у пациенток с хирургической менопаузой, возникшей в репродуктивном возрасте, приводит к прогрессированию атеросклеротического процесса, несмотря на прием ЗГТ. Длительное течение хирургической менопаузы при исходном отсутствии ФРССЗ приводит к достоверному увеличению ХС ЛПНП. Длительный прием ЗГТ оказывает положительное кардиопротективное воздействие в виде замедления развития атеросклеротических изменений. Выявленные корреляционные взаимосвязи подчеркивают значимость возраста менопаузы, ожирения и нарушений липидного обмена в структуре ФР. Наличие основных ФР: ожирения, АГ, увеличение ХСЛПНП, а также семейного анамнеза по СД значительно увеличивает шансы развития атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allison M.A., Manson J.E. The complex interplay of vasomotor symptoms, hormone therapy, and cardiovascular risk. Menopause. 2009; 16(4): 619–20.
2. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007; 115(5): 69–171.
3. Roger U.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics -2011 update: a report from American Heart Association. Circulation. 2011;123(4): e18-e209.
4. Maas A.N.E.M., Van der Schoul Y.T., Regitz-Zagrosek U. et al. Red alert for woman's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Eur. Heart J. 2011; 32(11): 1362–8.
5. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Особенности кардиоваскулярных и метаболических нарушений у женщин после овариоэктомии. Кардиология. 2007; 47(10): 63–7.
6. Suda Y., Ohta H., Makita K. et al. Influence of bilateral oophorectomy upon lipid metabolism. Maturitas. 1998; 29(2): 147–54.
7. Mercuro G., Zoncu S., Cherchi A. et al. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital Heart J. 2001; 2(10): 719–27.
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: 61–78.
9. Плавинская С.И., Плавинский С.Л., Шестов Д.Б. Прогностическая значимость основных факторов риска у женщин по данным проспективного популяционного исследования и шкала риска смерти от ССЗ. Российский семейный врач. 2006; 10(4): 4–9.
10. Садыкова А.Р., Гизятуллова Р.И., Парве С.Д. Оценка вклада факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитие артериальной гипертензии у женщин в менопаузе.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(2): 281–3.

11. Прохорович Е.А., Ткачёва О.Н., Адаменко А.Н. Гендерные аспекты артериальной гипертонии. Справочник поликлинического врача. 2007; 3: 27–30.
12. Patel S.M., Patcliffe S.J., Reilly M.P., et al. Higher serum testosterone concentration in older woman is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(12): 4776–84.
13. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Развитие эндотелиальной дисфункции при недостаточности половых гормонов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2009; 4: 33–6.
14. Sherwood A., Thurston R., Steffen P., et. al. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. Am J Hypertens. 2001;14 (8 Pt 1): 749–54.
15. Велижанина Е.С., Гапон Л.И., Велижанина И.А. Особенности течения артериальной гипертонии в период менопаузы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6): 57–8.
16. Sarvar R., Danesh J., Eriksdottir J. etal. Triglycerides and the risk of heart disease. 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western population studies. Circulation. 2007; 115(4): 450–8.
17. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Oin G. et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. Circulation. 2005; 111(15): 1883–90.
18. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. Проблемы женского здоровья. 2008; 3(4): 23–33.
19. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(1): 88–98.
20. Lobo R.A. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy early postmenopausal women. Arch Intern Med. 2004; 164(5): 482–4.
21. Соболева Г.Н. Кардиоваскулярные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы – что доказано? Русский медицинский журнал. 2006; 14(10): 767–70.
22. Rivera C.M., Grossardt B.R., Rhodes D.J. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009; 16(1): 15–23.
23. Rosano G., Vitale C., Spoletini I. et al. Cardiovascular health in the menopausal woman: impact of the timing of hormone replacement therapy. Climacteric. 2012; 15(4): 299–305.
24. Lisabeth L.D., Bushnell C. Stroke Risk in Women: the Role of Menopause and Hormone Therapy. Lancet Neurology. 2012; 11(1): 82–91.
25. Кузнецова И.В. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен. Consilium Medicum. 2005; 7(9): 797–801.
26. Глезер М.Г., Ткачева О.Н. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Проблемы женского здоровья. 2009; 3(4): 59.
27. Стародубова А.В., Кисляк О.А. Возможности антигипергликемической терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. Проблема репродукции. 2013; 2(8): 11–7.
28. Скибицкий В.В., Скибицкая С.В., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при различных типах ожирения у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(1): 30–8.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

Сходные патогенетические механизмы в виде дислипидемии и дисфункции печени расширяют возможность оценки влияния традиционного гепатопротекторного лечения на течение сахарного диабета. ***Цель исследования:*** *определить успешность терапии жирового гепатоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа эссенциальными фосфолипидами (ЭФ).* ***Методы:*** *в исследование включены 60 пациентов (средний возраст 58 ± 6,8 лет) с жировым гепатозом (ЖГ) и сахарным диабетом. В контрольную группу вошли 67 пациентов (средний возраст 59 ± 8,3 года) с ЖГ и сахарным диабетом.* ***Результаты:*** *гендерная структура пациентов с сахарным диабетом 2 типа: мужчин 18,9%, женщин 81,1%. Распространенность жирового гепатоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа составляет 47,7% у мужчин и 42,7% у женщин. После лечения ЭФ положительная динамика в группе наблюдения: повышение ЛПВП на 10,0%, снижение уровней общего холестерина на 7,0%, ЛПНП 14,3%, коэффициента атерогенности на 24,4%, гликированного гемоглобина на 14,9%, общего билирубина на 12,6%, прямого билирубина на 28,5%, АСТ на 24,1%, АЛТ на 25,0% (p < 0,05).* ***Заключение:*** *положительная динамика биохимических показателей на фоне терапии ЭФ достигнута у пациентов с сочетанием жирового гепатоза и сахарного диабета, что позволяет их использовать при необходимости одновременной коррекции функционального состояния печени, липидов, гликемии. Преобладание женщин в структуре сахарного диабета и сопоставимая частота встречаемости ЖГ у мужчин и женщин делает гендерный акцент обоснованным в рассматриваемых заболеваниях.*

Ключевые слова: гендерные различия, сахарный диабет, жировой гепатоз, эссенциальные фосфолипиды.

Similar pathogenic mechanisms like dyslipidemia and liver dysfunction extends the possibility of assessing the impact of the traditional treatment of liver for diabetes. ***The objective of the work:*** *To determine the success of therapy fatty liver in patients with type 2 diabetes, essential phospholipids (EF).* ***Methods:*** *The study included 60 patients (age 58 ± 6,8 years) with fatty hepatosis (S) and diabetes mellitus (DM). The control group included 67 patients (age 59 ± 8,3 years) with S and DM.* ***Results:*** *gender structure of patients with diabetes type 2: men 18,9%, women 81,1%. The prevalence of fatty liver in patients with type 2 diabetes is 47,7% in men and 42,7% women. After treatment, the EF positive trend in the intervention group: 10,0% increase in HDL cholesterol, reduced total cholesterol 7,0%, LDL 14,3%, AC 24,4%, 14,9% glycosylated hemoglobin, total bilirubin 12,6% , direct bilirubin 28,5%, 24,1% of AST, ALT 25,0% (p < 0,05).* ***Conclusion:*** *The positive dynamics of biochemical parameters during therapy with EF achieved in patients with a combination of fatty liver and diabetes, which can be used to simultaneously correct liver function, lipids, blood glucose. The predominance of women in the diabetes does gender emphasis justified.*

Key words: Diabetes mellitus, steatosis, essential phospholipids, gender, women.

И.Н.Каграманян, А.Л.Хохлов, Е.С.Емельянов
ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», кафедра клинической фармакологии с курсом ИПДО, Ярославль, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Емельянов Евгений Сергеевич, *аспирант кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО Ярославской Государственной медицинской академии*
Адрес: *150000, Ярославль, ул. Революционная, 5*
тел:. *(4852) 460-935*
e-mail: *9109703511@mail.ru*

Гипергликемия и дислипидемия признаны факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Рост количества и социальная значимость сердечно-сосудистых заболеваний, качество жизни, меняющееся при макрососудистой патологии, заставляет обращать внимание на любой модифицируемый фактор, минимизирующий социальные и экономические потери от заболеваний. Модель пациента с сахарным диабетом и жировым гепатозом, имеющих сходные патогенетические механизмы в виде дислипидемии и дисфункции печени расширяет возможность оценки влияния традиционного гепатопротекторного лечения на течение сахарного диабета. Конечные терапевтические цели коррекции хронических дислипидемии и гипергликемии состоят в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Выраженность атеросклеротического процесса при сахарном диабете не всегда соотносится с длительностью течения, способами лечения, степенью компенсации гипергликемии и дислипидемии. Частота выявления сахарного диабета 2 типа среди женщин в 2,5 раза выше, чем среди мужчин [3].

Целью данного исследования было определить эффективность терапии жирового гепатоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа эссенциальными фосфолипидами.

МЕТОДЫ

Место проведения: город Ярославль.

Сроки проведения: декабрь 2010 – декабрь 2011 г.

Дизайн исследования: открытое сравнительное исследование в параллельных группах.

Участники исследования

Критерии включения:

– установленный диагноз сахарного диабета;

– установленный диагноз жирового гепатоза или сочетание ультразвуковых изменений печени, характерных для диффузного повышения содержания жировой ткани, с лабораторными показателями дислипидемии и дисфункции печени [4], определяемые на основании первичной медицинской документации или при скрининге.

Критерии исключения:

– отсутствие определяемых ранее или при скрининге ультразвуковых изменений печени, характерных для диффузного повышения содержания жировой ткани;

– отсутствие определяемых ранее или при скрининге дислипидемии и дисфункции печени;

– злоупотребление алкоголем;

– гепатит в анамнезе независимо от этиологии;

– тяжелая сопутствующая патология;

– сахарный диабет 1 типа, пограничные гипергликемии [1, 2].

В соответствии с этими критериями в **группу лечения** вошли 60 человек (мужчин – 8, женщин – 52) с сахарным диабетом. Длительность течения сахарного диабета была от 6 месяцев до 10 лет, средняя продолжительность 4 ± 3,3 года. Возраст пациентов – от 50 лет до 81 года, средний возраст 58 ± 6,8 лет, средний возраст женщин 59 ± 6,8 лет, мужчин 53 ± 3,9 года.

Контрольную группу составили 67 человек (мужчин – 9, женщин – 58), воздерживавшихся от рекомендованной гепатопротекторной терапии, обследованные вместе с пациентами группы лечения и повторно через три месяца.

Длительность течения сахарного диабета – от 6 месяцев до 10 лет, средняя продолжительность – 4 ± 4,1 года. Возраст – от 52 до 78 лет, средний возраст – 59 ± 8,3 года, средний возраст женщин – 57 ± 7,3 лет, мужчин – 55 ± 4,6 года.

Обследование: проводили ультразвуковое исследование печени, биохимический анализ крови: липидный спектр – общий холестерин (ХС), липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП), триглицериды (ТГ), рассчитывали коэффициент атерогенности, оценивали гликированный гемоглобин, аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), мочевину, билирубин общий и прямой. Морфологическая диагностика печени не проводилась.

Программа исследования:

– анализ первичной медицинской документации;

– сбор анамнеза;

– скрининговое обследование (сбор жалоб, осмотр, УЗИ печени, биохимический анализ крови);

– определение группы лечения и группы контроля;

– лечение препаратом эссенциальных фосфолипидов с гепатопротекторной целью, по механизму действия и основным фармакодинамическим эффектам для коррекции гипергликемии и дислипидемии [5]. Препарат Фосфоглив (Глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Glycyrrhizic acid + Phospholipides), Фармстандарт-лексредства) назначали в дозировке 1 капсула три раза в сутки в течение 3 месяцев [6, 7, 8, 9];

– повторное обследование лиц, получавших лечение и контрольной группы;

– исходная сахароснижающая терапия оставалась без изменения на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах.

Критерии эффективности: динамика биохимических показателей крови, гликированного гемоглобина, ультразвуковых характеристик печени.

Оценка нежелательных явлений:

– динамика лабораторных показателей;

– динамика ультразвуковых показателей;

– появление жалоб, возникающих в связи с началом или продолжением приема эссенциальных фосфолипидов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Primer of Biostatistics, Version 4.03, by Stanton A.Glantz, использованы критерий Стьюдента, парный критерий Стьюдента. При статистической обработке полученных результатов вычисляли средние показатели (M) и стандартное отклонение (± σ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа случайным образом выбрано 420 амбулаторных карт пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Из них мужчин было 67 человек (15,9%), женщин – 353 человек (84,1%). Количество анализируемых карт определено набором группы пациентов численностью 60 человек, имеющих показания и мотивацию к лечению жирового гепатоза. Встречаемость клинических данных, таких как характерная ультразвуковая картина, дислипидемия, показатели функции печени, достаточных для диагноза жирового гепатоза, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлена у 32 (47,7%) мужчин и 151 (42,7%) женщины, что определяет распространенность клинически диагностируемого жирового гепатоза (*табл. 1*).

Коррекция гликемии в группах проводилась немедикаментозно, традиционными таблетированны-

Таблица 1

Характеристика групп

Показатель		Группа лечения (*n* = 60)	Группа контроля (*n* = 67)	Анализ документации (*n* = 420)
Пол	Женщины, абс. (%)	52 (86,7)	57 (85)	353 (84,0)
	Мужчины, абс. (%)	8 (13,3)	10 (15)	67 (16,0)
Ультразвуковые признаки жирового гепатоза, абс. (%)		60(100)	67 (100)	282 (67,1)
Биохимические изменения, абс. (%)		60 (100)	67 (100)	251 (59,7)
Лечение эссенциальными фосфолипидами, абс. (%)		60 (100)	0	46 (10,9)
Установленный клинический диагноз жирового гепатоза, абс. (%)		60 (100)	67 (100)	24 (5,7)

ми препаратами, инсулином (*табл. 2*). Из 60 пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами, 1/3 пациентов проводили коррекцию гликемии инсулинотерапией, 34 (56,6%) – только таблетированными препаратами, 6 (10,0%) – немедикаментозно. Часть из набранных пациентов – 6 человек (10%) нуждалась в усилении лечения, в том числе старте инсулинотерапии или продолжении титрации дозировок инсулина, но в силу субъективных причин больные воздерживалась от оптимизации терапии.

Анализ первичной медицинской документации показал численное доминирование женщин в структуре рассматриваемых заболеваний.

До лечения отличий биохимических показателей между группой получавших терапию эссенциальными фосфолипидами и контрольной группой не выявлено (*табл. 3*). Достоверно после лечения эссенциальными фосфолипидами (*табл. 3*) отме-

Таблица 2

Способы коррекции

Лечение	Группа лечения (*n* = 60)	Группа контроля (*n* = 67)
I. Инсулинотерапия, абс. (%):	20 (33,3)	21 (31,3)
1. Комбинированные инсулины, абс. (%)	1 (1,7)	0
2. Инсулины продленного действия, абс. (%)	15 (25)	15 (22,3)
3. Инсулины продленного и короткого действия, абс. (%)	4 (6,7)	6 (8,9)
II. Таблетированные, абс. (%)	34 (56,6)	39 (58,2)
1. Сульфонилмочевина, абс. (%)	22 (36,6)	29 (43,2)
2. Метформин, абс. (%)	12 (20,0)	10 (14,9)
III. Немедикаментозная коррекция, абс. (%)	6 (10,0)	7 (10,0)

Таблица 3

Средние значения биохимических показателей

Показатель	M ± σ				*p*
	Группа лечения (*n* = 60)		Группа контроля (*n* = 67)		
	до	после	до	после	
Холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,0	5,3 ± 0,9	5,7 ± 0,6	5,9 ± 0,4	0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,5 ± 1,2	2,5 ± 1,3	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,5	0,75
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 0,9	3,0 ± 0,8	3,5 ± 0,6	3,8 ± 0,4	0,004
ЛПОНП, ммоль/л	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	0,92
КА	4,9 ± 1,8	3,7 ± 1,2	4,9 ± 1,0	4,9 ± 0,8	0,001
Гликированный гемоглобин, %	8,3 ± 1,9	7,2 ± 1,5	8,2 ± 1,3	8,3 ± 0,9	0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	18,2 ± 7,8	15,9 ± 5,8	18,4 ± 5,7	18,6 ± 3,5	0,002
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,9 ± 2,6	3,5 ± 1,3	5,1 ± 2,0	5,2 ± 1,2	0,001
АСТ, Ед/л	33,1 ± 22,7	25,1 ± 10,4	32,9 ± 16,5	33,2 ± 12,7	0,001
АЛТ, Ед/л	36,7 ± 29,9	27,5 ± 15,3	37,6 ± 21,4	36,9 ± 15,9	0,002
Щелочная фосфатаза, Ед/л	212,5 ± 67,8	210,6 ± 54,7	211,3 ± 41,5	212,3 ± 31,1	0,83
Мочевина, ммоль/л	5,6 ± 1,6	6,9 ± 7,7	5,5 ± 1,1	5,4 ± 0,7	0,14

Примечание. *p* – достоверность различия в показателях после лечения у лиц, получавших эссенциальные фосфолипиды, и в контрольной группе.

чена положительная динамика по следующим показателям: повышение ЛПВП – на 10,0%, снижение уровня общего холестерина – на 7,0%, ЛПНП – на 14,3%, КА – на 24,4%, а также гликированного гемоглобина – на 14,9%, общего билирубина – на 12,6%, прямого билирубина – на 28,5%, АСТ – на 24,1% и АЛТ – на 25,0%. В группе контроля за 3 месяца наблюдения отличий не выявлено.

В сравнении с группой контроля у лиц, получавших эссенциальные фосфолипиды, достоверно более высокими становились значения ЛПВП и достоверно более низкими – значения холестерина ЛПНП, коэффициента атерогенности, гликированного гемоглобина, билирубина, как общего, так и прямого, АСТ, АЛТ. Отличий по уровням ТГ, ЛПОНП, ЩФ, мочевины между группами не выявлено.

УЗИ печени в группе наблюдения у 1 пациента (1,6%) показало уменьшение исходных размеров, у 1 пациента (1,6%) – увеличение размеров, в остальных 58 (96,6%) случаях изменений за период наблюдения не выявлено. В группе контроля УЗИ признаки жирового гепатоза сохранялись без изменения.

Анализ изменений показателей липидного и углеводного обмена у женщин в группе лечения показал более выраженное, чем в среднем по группе увеличение ЛПВП (на 20%) и более выраженное снижение холестерина (5,3%), ТГ – 4%, ЛПНП – 8,8%, КА – 26,5%, гликированного гемоглобина – 15,4% от исходных показателей (*рис. 1*).

Девять пациентов по результатам проведенного лечения повторили прием эссенциальных фосфолипидов. Фосфоглив рекомендовался в дозировке 6 капсул в сутки в течение 3 месяцев. На фоне сохраняющейся положительной динамики показателей АСТ, АЛТ, уменьшения линейных размеров печени у 2 человек, показатели HbA_1c и холестерина статистически достоверно не отличались от показателей после лечения в дозировке 3 капсулы в сутки.

Нежелательные явления

Два пациента (в обоих случаях это были женщины) не смогли продолжать лечение в полном объеме по причине развития аллергической реакции на препарат, проявившейся зудом кожных покровов в области плеч, передней брюшной стенки, и не вошли в конечный анализ результатов. Аллергическая реакция не требовала дополнительного медикаментозного вмешательства и купировалась самостоятельно после отмены препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Жировой гепатоз при сахарном диабете 2 типа отражает наличие хронической дислипидемии, являющейся вместе с гипергликемией фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Возможность длительного бессимптомного существования повышенного уровня глюкозы и холестерина снижает мотивационную и профилактическую составляющие в лечении, создавая предпосылки к развитию жирового перерождения печени и прогрессированию атеросклероза. Терапия традиционными сахароснижающими препаратами позволяет замедлить появление осложнений, характерных для хронического нарушения обмена углеводов и жиров, а одновременное применение эссенциальных фос-

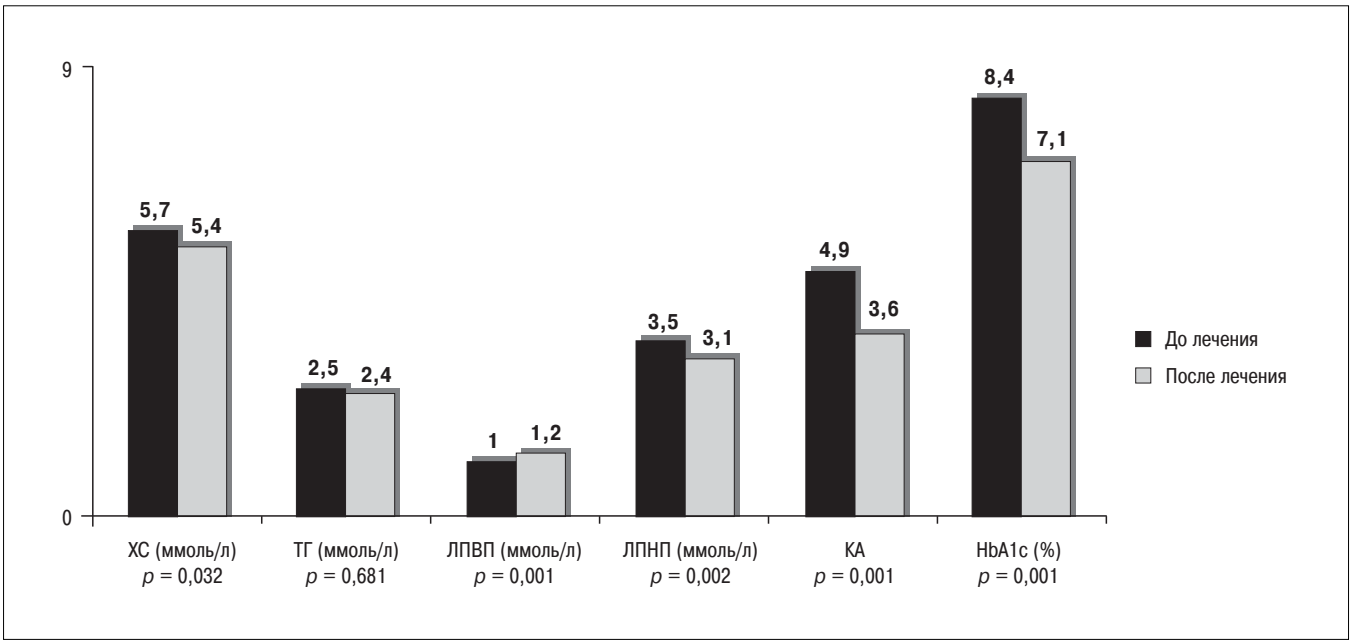

Рисунок 1. Динамика средних показателей липидного и углеводного обмена у женщин с сахарным диабетом (*n* = 52)

фолипидов как компонента терапии улучшает показатели, используемые для оценки длительного прогноза кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета и функции печени. Нормальное функционирование печени предполагает снижение эффекта инсулинорезистентности – патогенетического звена сахарного диабета 2 типа, что отражается на динамике HbA1c – основного критерия адекватности терапии сахарного диабета.

При оценке ЛПНП целевым считался уровень, рекомендованный для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, целевой уровень гликированного гемоглобина не указывался ввиду различий возраста, осложнений и сопутствующих заболеваний [3, 10]. В исследованной нами группе пациентов после проведенного лечения отмечены достоверные отличия ЛПВП, ЛПНП, КА, гликированного гемоглобина. Однако рекомендуемых уровней показателей липидного обмена для пациентов с сахарным диабетом [3, 10] достигнуть не удалось. Однако снижение уровня холестерина, гликированного гемоглобина и динамика липидного спектра позволяют рассчитывать на снижение реализации рисков хронических макрососудистых осложнений сахарного диабета: цереброваскулярной болезни и ишемической болезни сердца.

Лабораторные анализы, количественно оценивающие достижение терапевтических целей лечения сахарного диабета, приведены отдельно до и после лечения у женщин. Гликированный гемоглобин, ЛПВП, КА имели большую, а общий холестерин и ЛПНП меньшую динамику по сравнению с гендерно не дифференцируемой группой.

ВЫВОДЫ

1. Среди состоящих на учете пациентов с сахарным диабетом женщины составляют 85%, распространенность жирового гепатоза составляет 47,7% у мужчин и 42,7% у женщин.

2. Терапия эссенциальными фосфолипидами приводит к положительной динамике липидного и углеводного обмена – по сравнению с группой контроля достоверно более высокими становятся значения ЛПВП и достоверно более низкими – значения холестерина ЛПНП, коэффициента атерогенности, гликированного гемоглобина, общего и прямого билирубина, АСТ, АЛТ.

3. После лечения эссенциальными фосфолипидами у женщин гликированный гемоглобин, ЛПВП, КА имели большую, а общий холестерин и ЛПНП меньшую динамику по сравнению с гендерно не дифференцируемой группой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий: отчет совета ВОЗ/МФД. Перевод на русский язык Аббосходжаевой Л.С. Под редакцией проф. Иематилова С.И. 2007. Институт Эндокринологии, Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан 2007. Доступно на: http://www.who.int/publications/list/9241594934/ru.
2. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Доступно на: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf.
3. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011: 808 с.
4. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени. Справочник поликлинического врача. 2006; 1(4). Доступно на: http://old.consilium-medicum.com/media/refer/06_01/56.shtml.
5. Клиническая фармакология: Национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 976 с.
6. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М., 2005: 316 с.
7. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. и др. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2003; 1: 35–9.
8. Ильченко Л.Ю. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. Consilium medicum, приложение «Гастроэнтерология» 2008; 2. Доступно на: http://www.consilium-medicum.com/gastro/article/15819/
9. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Бабина С.М. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. Российские медицинские вести 2009; 14(4): 20-28.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 5-й выпуск. Москва, 2011. Доступно на: http://www.endocrincentr.ru/files/SD1/SD2011 3pr.pdf.

ТЕРАПИЯ ТРИМЕТАЗИДИНОМ ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ПОЛА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ СТРЕСС-ТЕСТОМ

Пациенты со стабильной стенокардией имеют неблагоприятный прогноз и снижение качества жизни, выраженное в большей степени у женщин. В связи с этим устранение эпизодов ишемии имеет большое значение. ***Цель исследования*** *– оценить эффективность лечения триметазидином пациентов со стабильной стенокардией в зависимости от пола пациентов.* ***Материал и методы.*** *У 67 пациентов (мужчин – 54 , женщин – 13) со стабильной стенокардией и стабильным (различия не превышали 20%) положительным нагрузочным тредмил-тестом (модифицированный Брюс) оценено влияние 4-месячного лечения триметазидином в зависимости от пола пациентов.* ***Результаты.*** *Получено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке в обеих группах пациентов: пороговая мощность нагрузки повышалась от 6,84 (5,44; 8,12) МЕТ до 8,48 (6,4; 10,14) МЕТ, p < 0,001 у мужчин и от 6,09 (4,5; 8,58) МЕТ до 7,37 (5,5; 10,86) МЕТ, p = 0,002 у женщин, время до появления депрессии ST увеличивалось соответственно от 6,5 (4,0; 10,0) мин до 8,0 (5,0; 12,0) мин, p < 0,001 и от 7,0 (4,3; 10,0) мин до 9,75 (4,88; 12,43) мин, p = 0,007, выраженность депрессии сегмента ST на той же минуте нагрузки, на которой прекращали первый тест, уменьшалась соответственно от 1,36 (1,14; 1,62) мм до 0,99 (0,5; 1,35) мм, p < 0,001 у мужчин и от 1,28 (1,2; 1,74) мм до 0,85 (0,32; 1,29) мм, p = 0,019 у женщин. Тем не менее выраженность увеличения пороговой нагрузки к четвертому месяцу у женщин становилась достоверно большей, чем у мужчин (p = 0,027). Исходно более низкое качество жизни у женщин, оцененное по визуально-аналоговой шкале и Seattle Angina Questionnaire, улучшалось у женщин в такой же степени, как у мужчин.* ***Заключение.*** *Включение метаболического цитопротектора триметазидина в терапию является целесообразным вне зависимости от пола пациентов.*

Ключевые слова: гендерные различия, женщины, стабильная стенокардия, толерантность к физической нагрузке, качество жизни триметазидин.

Patients with stable angina have a poor prognosis and reduced quality of life, expressed to a greater extent in women. In this regard, the elimination of ischemia is important. The ***purpose*** *of the study – to evaluate the effectiveness of trimetazidine in stable angina patients, depending on the sex of the patients.* ***Material and Methods:*** *In 67 patients (54 men man, 13 women) with stable angina and stable (the differences do not exceed 20%) of the load positive treadmill test (Bruce modified) evaluated the influence of four months of trimetazidine, depending on the sex of the patients.* ***Results:*** *We obtain a significant increase in exercise tolerance in both groups of patients: 1. the threshold power load increased from 6.84 (5.44, 8.12) METs to 8.48 (6.4, 10.14) METs, p <0.001 in men and from 6.09 (4.5, 8.58) METs to 7.37 (5.5, 10.86) METs, p = 0.002 for women, 2. the time to ST depression increased respectively from 6.5 (4.0, 10.0) min to 8.0 (5.0, 12.0) min, p <0.001 and from 7.0 (4.3, 10.0) min to 9.75 (4.88 , 12.43) min, p = 0.007; 3. the severity of ST segment depression on the stage of the load at which the first test was terminated, decreased from 1.36 (1.14, 1.62) mm to 0.99 (0.5 , 1.35) mm, p <0.001 in men and from 1.28 (1.2, 1.74) mm to 0.85 (0.32, 1.29) mm, p = 0.019 in women. However, a marked increase in the threshold load for the fourth month in women became significantly higher than in men (p = 0.027). Initially, a lower quality of life in women, evaluated by visual analog scale and the Seattle Angina Questionnaire improved in women equal than men.* ***Conclusion.*** *The inclusion of the metabolic cytoprotector trimetazidine therapy is appropriate regardless of the sex of the patients.*

Key words: gender differences, women, stable angina, exercise tolerance, quality of life trimetazidin.

М.В.Новикова[1], М.Г.Глезер[1,2]
[1] ГБУЗ Городская клиническая больница №59 ДЗ г. Москвы
[2] ГБОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Новикова Марина Вячеславовна, *врач-кардиолог лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний ГКБ №59, 1 МГМУ им. И.М.Сеченова*
Адрес: *127475, Москва, ул. Достоевского, 31*
тел:. *(499) 978-29-21,*
e-mail: *novikovamv@bk.ru*

Существуют различия в клинических проявлениях ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и женщин. Так, по данным Фремингемского исследования у женщин именно стенокардия часто является первым проявлением ИБС [1]. Наличие стенокардии и ишемии ухудшает прогноз пациентов и значимо ухудшает качество их жизни [2–4].

В связи с этим вопросы качественного лечения пациентов со стабильной стенокардией остаются весьма актуальными на сегодняшний день. По данным исследования ПЕРСПЕКТИВА [5], более 75% пациентов получают различные варианты комбинированной антиангинальной терапии, как препаратами, оказывающими влияние на гемодинамические параметры, которые отвечают за потребность миокарда в кислороде, так и препаратами метаболического ряда. Триметазидин оказывает выраженный антиангинальный и противоишемический эффект за счет влияния на метаболические процессы, возникающие при ишемии и реперфузии и не уступает по своей эффективности другим антиангинальным препаратам [6, 7], которые не обладают отрицательным хронотропным эффектом [8]. При добавлении триметазидина к терапии бета-адреноблокаторами эффективность лечения выше, чем при добавлении нитратов [9, 10].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность лечения триметазидином пациентов со стабильной стенокардией в зависимости от пола пациентов

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования – амбулаторное кардиологическое отделение московской ГКБ № 59. Дизайн исследования – простое, проспективное, нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов

Критерии включения пациентов в исследование:

- амбулаторные пациенты обоих полов в возрасте 30–80 лет со стабильной ИБС, доказанной наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе или положительным результатом коронароангиографии, или перенесенной реваскуляризацией, или наличием положительного нагрузочного теста (для мужчин) и положительного визуализирующего теста (сцинтиграфии с нагрузкой или стресс-ЭхоКГ) для женщин;
- со стенокардией II–III функционального класса (по Канадской классификации);
- с наличием стабильного нагрузочного теста на тредмиле;
- получающие стабильную в течение как минимум 2 недель базовую терапию, включающую бета-адреноблокатор, ингибитор АПФ, аспирин и статин в индивидуально подобранных дозах;
- подписавшие информированное согласие на проведение исследования.

Критерии невключения в исследование:

- наличие электрокардиографических изменений, не позволяющих интерпретировать результаты нагрузочных тестов (блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная косонисходящая депрессия ST);
- перенесенные реваскуляризация, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в предшествующие 3 месяца;
- некорригируемое артериальное давление (АД) выше, чем 160/90 мм рт. ст.;
- нарушения ритма, требующие проведения антиаритмической терапии другими препаратами, кроме бета-адреноблокаторов;
- снижение фракции выброса менее 40% по данным двухмерной Эхо-кардиографии;
- наличие клинически выраженной сердечной недостаточности;
- значительно выраженные нарушения функции почек и печени;
- перенесенные острые воспалительные заболевания в течение предшествующего месяца.
- наркотическая или алкогольная зависимость.

Обследование

Все пациенты проходили общепринятое клиническое и лабораторное (определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, АСТ, АЛТ, билирубина) и инструментальное обследование (Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ).

Тест с физической нагрузкой проводили на тредмиле (CARDIOCONTROL, Нидерланды) по протоколу модифицированного Брюса. Нагрузку начинали с 2,4 METs, увеличивали до 3,4 METs, затем последовательно при хорошей переносимости до 4,6; 7,0; 10,2 и 13,6 METs. Нагрузку прекращали при появлении приступа болей или при возникновении ишемических изменений на ЭКГ, при достижении субмаксимальной по возрасту частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышении АД более 220/120 мм рт. ст. или снижении АД более чем на 20% от исходного уровня.

ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях на аппарате CARDIOCONTROL (Нидерланды). ЧСС рассчитывали по ЭКГ в конце каждой минуты нагрузки.

АД измеряли аускультативным методом по Короткову на 3 минуте каждой ступени нагрузки. Толерантность к физической нагрузке оценивали по пороговой мощности нагрузки в METs, вычисляемой по формуле: $A = N_1 + T*(N_2 - N_1)/180$, где A – пороговая мощность, N_1 – мощность последней полностью выполненной нагрузки в METs, T – время работы незавершенной нагрузки (в секундах), N_2 – величина последней неполной нагрузки в METs [12].

Тест считали положительным при возникновении ишемических изменений на ЭКГ в виде горизонтальных депрессий сегмента ST более 1 мм от исходной величины в не менее чем в двух последовательных грудных отведениях в сочетании или без появления приступа типичной стенокардической боли.

Стабильность нагрузочного теста, необходимую для включения пациента в исследование, оценивали при сравнении результатов двух тестов на тредмиле, проведенных с интервалом в 2–4 недели. Тест считали стабильным в случае получения положительного результата на ишемию в обоих тестах и различию общей продолжительности нагрузки и времени возникновения депрессии сегмента ST в этих двух тестах не более чем на 20%.

То есть коэффициент стабильности, вычисляющийся как отношение большего общего времени нагрузки к меньшему, не должен был превышать 1,2.

Терапия

Проводили терапию триметазидином (предуктал МВ, ангиозил-ретард или триметкал) в течение 4 месяцев. Использовали рекомендованные дозы – 20 мг 3 раза в день для непролонгированного препарата и 35 мг 2 раза в день для пролонгированных форм.

Оценку эффективности лечения проводили через 1, 2 и 4 месяца по изменению:

- частоты приступов стенокардии и необходимости приема нитратов короткого действия, исходя из дневников, заполненных пациентами по сравнению с исходным уровнем на базовой терапии (2–4 недели между 1 и 2 визитами, на которых проводились нагрузочные тесты для включения в исследование);
- общего времени нагрузки и времени появления депрессии ST на 1 мм и более по сравнению с исходным тестом, а также величине депрессии во время максимума нагрузки на исходном тесте по сравнению с ее величиной на той же минуте нагрузки на последующих тестах;
- качества жизни по визуально аналоговой шкале (ВАШ), где 100 баллов соответствовали худшему качеству жизни и 0 баллов – «полному» здоровью, а также и опроснику SAQ (Seattle Angina Questionnaire).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 11.5. Сравнение количественных величин, представленных в виде медианы (25,75 процентили) в случае независимых выборок проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, зависимых – критерия Вилкоксона. Сравнение частот проводилось с помощью критерия χ-квадрат. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, при $p < 0,1$ отмечалась тенденция к достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в наблюдение включено 67 пациентов. Их клиническая характеристика приведена в *таблице 1.* Мужчин в группе оказалось достоверно больше (54), чем женщин (13). При сравнении групп оказалось, что включенные в исследования

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов со стабильной стенокардией в зависимости от пола

Показатель	Мужчины	Женщины	*p*
Число пациентов, абс. (%)	54 (81)	13 (19)	<0,001
Возраст, лет	65,2 ± 7,3	62,6 ± 7,5	нд
Масса тела, кг	80,4 ± 12,0	74,8 ± 8,7	нд
ИМТ, кг/м^2	27,0 ± 3,3	28,3 ± 3,2	нд
с ИМТ > 30 кг/м^2, %	22	31	нд
Курение на момент исследования, %	26	15	нд
Курение в анамнезе, %	74	23	<0,001
Длительность ИБС, г	7,5 ± 5,8	5,9 ± 4,0	нд
В анамнезе			
ИМ, %	74	38	0,014
АКШ, %	6	8	нд
ЧТКА, %	2	0	нд
АГ, %	93	100	0,092
СД, %	17	15	нд
ФВ, %	55,6 ± 7,6	58,2 ± 7,1	нд
САД, мм рт. ст.	129,3 ± 17,2	129,2 ± 15,1	нд
ДАД, мм рт. ст.	77,5 ± 9,1	80,0 ± 8,2	нд
ЧСС, уд в мин	65,6 ± 8,2	70,9 ± 15,2	нд
Пациенты с приступами стенокардии на базовой терапии, абс. (%)	42 (78)	13 (100)	<0,001
Исходное число приступов стенокардии в неделю	1,73 (0,73;4,13)	2,5 (1,0;5,25)	нд
Количество приемов нитроглицерина в неделю	0,72 (0,0;2,45)	1,0 (0;5,05)	нд

Примечание. АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧТКА – чрескожная транслюминальная ангиопластика, остальные сокращения в тексте. *p* – достоверность различий между мужчинами и женщинами.

женщины были несколько младше и продолжительность существования у них ИБС была меньше, чем у мужчин, но эти различия не достигали достоверности. Не выявлено различий у лиц разного пола в возрасте, индексе массы тела (ИМТ), в частоте курения на момент проведения исследования, наличии артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета (СД), в частоте произведенных вмешательств на коронарных артериях. В то же время женщины достоверно реже имели в анамнезе курение, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), имелась тенденция к более частому выявлению у них ожирения. Достоверно большее число женщин имели приступы стенокардии на базовой терапии. Хотя количество приступов стенокардии и принимаемых нитратов у женщин было больше, чем у мужчин, но и эти различия не достигали достоверности.

Не выявлено существенных различий в частоте назначения различных групп препаратов для лечения ИБС и артериальной гипертонии, кроме сартанов и антагонистов кальция, которые чаще использовались у женщин (соответственно $p = 0{,}016$ и $p = 0{,}06$) (*табл. 2*).

Проведенный тест с физической нагрузкой также не выявил исходно достоверных различий в толерантности к физической нагрузке у лиц разного пола (*табл. 3*). Исходя из приведенных данных, набранная группа больных может быть в среднем отнесена к средней работоспособности.

Как видно из данных, приведенных в *таблице 4*, и у женщин и у мужчин присоединение триметази-

Таблица 2

Базовая терапия у мужчин и женщин включенных в исследование

Препараты	Бета-блокаторы	Кораксан	ИАПФ	Сартаны	Аспирин	Диуретики	Статины	Антагонисты кальция
Мужчины, %	89,2	7,1	92,8	3,5	96,4	41	86,7	5,4
Женщины, %	86,7	6,7	86,7	6,7	100	46,7	86,8	23

Таблица 3

Показатели толерантности к физической нагрузке у мужчин и женщин

	Мужчины	Женщины	*p*
Пороговая мощность, METs	6,84 (5,44; 8,12)	6,09 (4,5; 8,58)	нд
Время до появления депрессий ST, мин	6,5 (4,0; 10,0)	7,0 (4,3; 10,0)	нд
Выраженность депрессий ST на максимуме нагрузки, мм	1,36 (1,14; 1,62)	1,28 (1,2; 1,74)	нд

Примечание: *p* – достоверность различий между группами пациентов

Таблица 4

Влияние терапии триметазидином на частоту приступов стенокардии и приема короткодействующих нитратов

Показатель	Мужчины	Женщины	*P*
Частота приступов стенокардии			
До лечения	1,73 (0,73; 4,13)	2,5 (1,0; 5,25)	0,32
1 месяц лечения	1,06 (0,31; 3,06)	1,35 (0,44; 3,1)	
P_1	<0,001	0,028	
Δ % по сравнению с исходным	34,3 (2,5; 53,6)	48 (6,7; 60,5)	0,56
2 месяц лечения	0,84 (0,14; 2,35)	1,03 (0,8; 2,74)	0,21
P_1	<0,001	0,01	
Δ % по сравнению с исходным	52 (24,0; 66,0)	34,8 (19,1; 60,0)	0,42
4 месяц лечения	0,76 (0,11; 2,7)	1,18 (0,54; 2,5)	0,21
P_1	<0,001	0,006	
P_2	0,001	0,023	0,52
Δ % по сравнению с исходным	63,3 (30,0; 79,2)	53,9 (19,8; 75,8)	0,57
Δ % по сравнению с 1 месяцем лечения	34,4 (5,8; 63,9)	29,3 (17,2; 46,2)	0,70

Окончание таблицы на стр. 35.

Окончание. Начало таблицы на стр. 34.

Показатель	Мужчины	Женщины	*P*
Прием короткодействующих нитратов			
До лечения	0,72 (0,0; 2,45)	1,0 (0,0; 5,05)	0,95
1 месяц лечения	0,23 (0,0; 1,12)	0,40 (0,0; 2,44)	0,54
P_1	0,001	0,484	
Δ % по сравнению с исходным	31,7 (5,7; 71,8)	13,5 (−21,0; 74,0)	0,48
2 месяц лечения	0,23 (0,0; 1,4)	0,75 (0,0; 5,5)	0,52
P_1	<0,001	0,345	
Δ % по сравнению с исходным	35 (14,3; 59,3)	27,4 (−6,9; 44,4)	0,3
4 месяц лечения	0,14 (0,0; 1,24)	0,052 (0,0; 2,0)	0,93
P_1	<0,001	0,176	
P_2	0,012	0,046	0,7
Δ % по сравнению с исходным	57,3 (15,1; 88,2)	34,8 (−3,0; 96,5)	0,56
Δ % по сравнению с 1 мес лечения	25,4 (−4,8; 76,6)	24,2 (15,9; 86,2)	0,52

Примечание. Достоверность различий: *P* – между группами мужчин и женщин; P_1 – по сравнению с исходными (до лечения) показателями; P_2 – по сравнению с 1 месяцем лечения; % – выраженность изменения показателей в %.

дина к базовой терапии приводило к достоверному выраженному снижению частоты приступов стенокардии. Причем по мере продолжения лечения эффект этот нарастал и становился более выраженным на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим. Аналогично снижалась потребность в необходимости приема короткодействующих нитратов. Антиангинальный эффект был одинаково выраженным у мужчин и женщин.

По данным нагрузочных тестов толерантность к физической нагрузке увеличивалась достоверно и у мужчин, и у женщин (*рисунки 1–3*): значимо начиная с первого месяца лечения увеличивалось время до появления депрессии сегмента ST, увеличивалась пороговая нагрузка, причем к 4 месяцу лечения выраженность этого прироста становилась у женщин достоверно большей, чем у мужчин. Уменьшалась выраженность депрессии сегмента

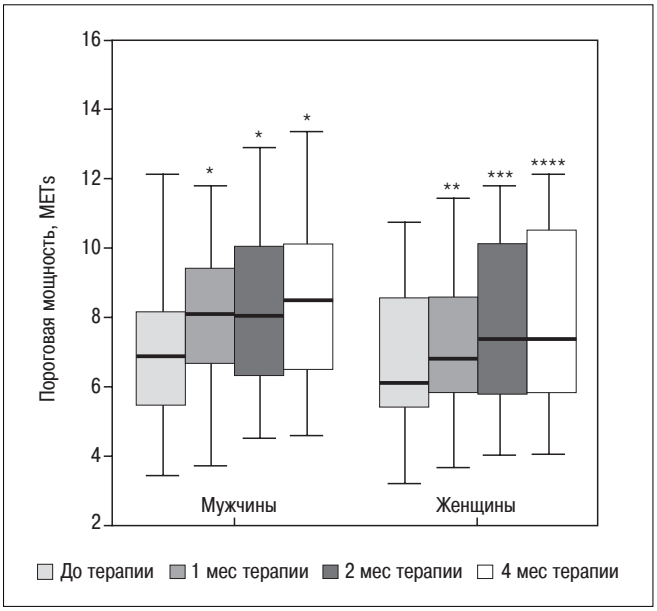

Рисунок 1. Влияние триметазидина на величину пороговой мощности нагрузки на тредмиле в зависимости от пола пациентов

Примечание. * $p < 0{,}001$; ** $p = 0{,}001$; *** $p = 0{,}003$; **** $p = 0{,}002$.

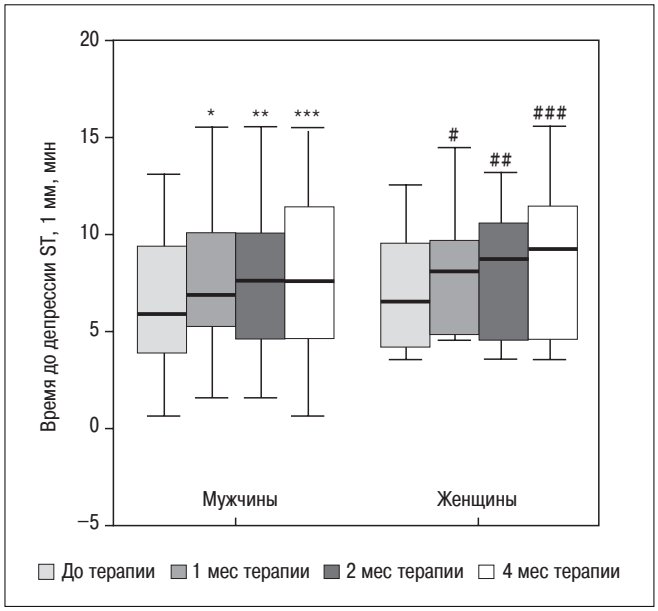

Рисунок 2. Влияние триметазидина на время до появления нагрузочной депрессии ST в зависимости от пола пациентов

Примечание. * $p = 0{,}004$; ** $p = 0{,}001$; *** $p < 0{,}001$; # $p = 0{,}002$; ##$p = 0{,}011$; ###$p = 0{,}007$.

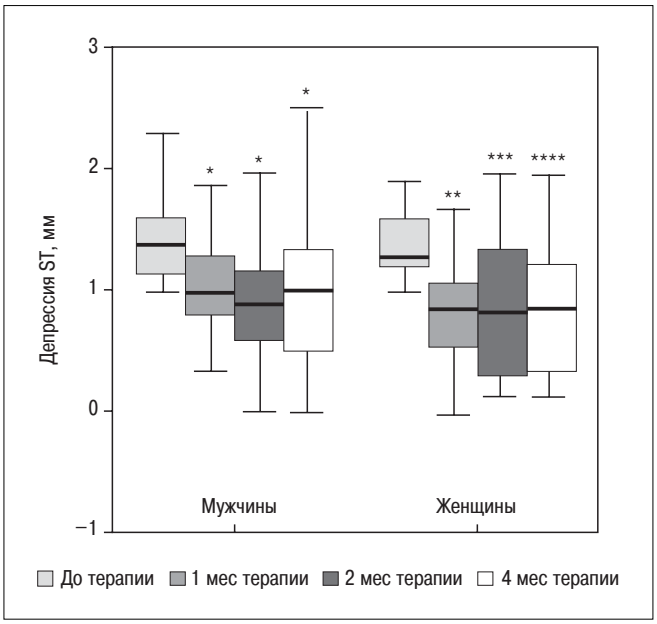

Рисунок 3. Влияние триметазидина на величину нагрузочной депрессии ST в зависимости от пола пациентов

Примечание. * $p < 0{,}001$; ** $p = 0{,}013$; *** $p = 0{,}047$; **** $p = 0{,}019$.

ST, оцененная на той же минуте нагрузки, при которой прекращался первый тест.

Проводимая терапия триметазидином привела к улучшению оценки по шкале качества жизни, которое у женщин исходно было несколько ($p = 0{,}075$) хуже – 50 баллов (40;65), чем у мужчин – 40 баллов (30; 55). На 4 месяце приема триметазидина оценка достоверно улучшилась в обеих группах: на 10 баллов как у мужчин (7,5; 20), так и у женщин (5; 15) и составила соответственно 30 баллов (20; 40) у мужчин ($p < 0{,}001$) и 40 баллов (35; 60) у женщин ($p = 0{,}007$). Однако качество жизни, оцененное по ВАШ, оставалось у женщин более низким ($p = 0{,}001$), чем у мужчин.

По данным SAQ, напротив, нами не выявлено принципиальных отличий в оценке качества жизни между мужчинами и женщинами. Терапия же триметазидином приводила к высокодостоверному улучшению качества жизни практически по всем шкалам, кроме частоты приступов стенокардии. Шкала отношения к болезни у мужчин улучшалась достоверно, у женщин – отмечалась положительная динамика, которая не достигла достоверности из-за значимого разброса индивидуальных данных.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании среди пациентов, имеющих подтвержденную ИБС и стабильно воспроизводимый нагрузочный тест, женщины составили 19%. В отличие от общей популяции пациентов со стабильной стенокардией [5, 9, 11, 12], для которой сообщается, что женщины обычно старше, чем мужчины, реже имеют инфаркты миокарда в анамнезе, реже подвергаются операциям на коронарных артериях и т.д., наблюдавшиеся в данном исследовании женщины были практически такого же возраста, как мужчины, у них не выявлено различий с мужчинами в частоте курения и оперативных вмешательств. Не различались также лица разного пола ни по частоте приступов стенокардии, ни по их тяжести, ни по количеству принимаемого нитроглицерина. Не было выявлено различий и в исходной толерантности к физической нагрузке. Однако оценка качества жизни у женщин была хуже, чем у мужчин, что совпадает с данными других исследователей [13].

Добавление триметазидина к лечению этих пациентов приводило к достоверному и одинаково выраженному у мужчин и женщин антиангинальному эффекту – в равной степени уменьшалась частота приступов стенокардии, потребность в нитроглицерине. В одинаковой степени увеличивалось время до появления депрессий ST на ЭКГ при проведении тредмил теста, хотя имелась тенденция к большей выраженности увеличения времени до появления депрессий сегмента ST у

Таблица 5

Влияние триметазидина на качество жизни пациентов разного пола, оцененное по SAQ

Шкалы	Мужчины		*p*	Женщины		*p*
	исходно	4 мес		исходно	4 мес	
Физических ограничений (PL)	47,8 (40,6;57,8)	55,6 (44,4;67,2)	0,001	45,6 (27,7;61,1)	51,1 (33,9;67,8)	0,033
Стабильности приступов (AS)	50 (50,0;75,0)	75,0 (50,0;100,0)	0,000	50 (25,0;68,75)	75,0 (50,0;93,8)	0,007
Частоты приступов (AF)	70 (57,5; 82,5)	80,0 (60,0;90,0)	0,462	65,0 (45,0;80,0)	75,0 (45,0;80,0)	0,408
Удовлетворенности лечением (TS)	71,9 (68,4;88,8)	82,5 (71,3;88,8)	0,011	82,5 (61,9;83,4)	82,5 (69,1;89,7)	0,007
Отношения к болезни (DP)	66,7 (58,3;75,0)	75 (66,7;83,3)	0,015	54,2 (35,4;75,0)	70,8 (43,8;75,0)	0,154

женщин по сравнению с мужчинами. Величина пороговой нагрузки увеличивалась в обеих группах больных, но к 4 месяцу лечения выраженность этого прироста становилась у женщин достоверно большей, чем у мужчин. Более того, у женщин выраженность прироста величины пороговой нагрузки увеличивалась от месяца к месяцу, у мужчин же эффект, достигнутый на первом месяце лечения, увеличивался в последующем недостоверно.

По сути, полученные результаты близки к ранее опубликованным данным, в частности, полученным в исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ о том, что эффективность применения триметазидина не зависит существенным образом от пола пациентов [9]. Однако в нашем исследовании эти данные были подтверждены с помощью объективных показателей – по изменению времени до появления депрессий ST на ЭКГ, ее выраженности и величине пороговой нагрузки. При этом после 4 месяца терапии степень увеличения пороговой нагрузки у женщин была даже более выраженной, чем у мужчин. Ранее также было показано, что использование триметазидина у женщин в постменопаузе повышает эффективность лечения антагонистами кальция и приводит к увеличению пороговой нагрузки [14]. В исследовании ПРИМА [15] была показана равная антиангинальная эффективность препарата у мужчин и женщин, перенесших инфаркт миокарда.

Наличие стенокардии обычно сопровождается ухудшением качества жизни пациентов, беспокойством и депрессией [4, 13, 16]. Хотя в нашем наблюдении пациенты исходно были хорошо леченными, и частота приступов стенокардии не была столь большой, как сообщают для пациентов в общей практике [5, 9, 13], но уменьшение ограничения физической активности, большая стабильность стенокардии значимо увеличивали и удовлетворенность лечением, оцененную по Сиэтловскому опроснику. Следует отметить, что для оценки динамики состояния пациентов в нашем исследовании шкала частоты приступов Сиэтловского опросника оказалась недостаточно чувствительной, так как, например, количеству от 3 до 1 приступов стенокардии в неделю, что составляло основной диапазон изменения по мере лечения триметазидином, соответствовало одинаковое количество баллов шкалы. Более показательной была шкала стабильности приступов, показавшая урежение количества приступов и необходимости приема короткодействуюших нитратов на фоне добавления триметазидина.

В подобном варианте лучше использовать дневники пациентов и, как видно из данных, представленных в *таблице 3*, этот показатель при лечении триметазидином улучшался и у мужчин, и у женщин.

Следует учитывать, что женщины со стенокардией и ишемией миокарда имеют практически такую же частоту неблагоприятных событий, как мужчины [17]. Однако при стенокардии, подтвержденной положительным нагрузочным тестом, смертность у женщин моложе 75 лет существенно больше, чем у женщин того же возраста в общей популяции и больше, чем у мужчин со стенокардией ($p < 0{,}001$) [18].

Таким образом, включение метаболического цитопротектора триметазидина в терапию является целесообразным вне зависимости от пола пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Женщины со стабильным положительным нагрузочным тестом на ишемию практически не отличались от мужчин по своим клинико-анамнестическим характеристикам, лишь реже встречалось курение в анамнезе и перенесенный инфаркт миокарда, но чаще имели стенокардию и более низкое качество жизни.

2. При проведении нагрузочного теста не выявлено различий у лиц разного пола по исходной толерантности к физической нагрузке и выраженности депрессий сегмента ST на высоте нагрузки.

3. Терапия триметазидином приводила к равной степени выраженности увеличению времени выполнения нагрузки и уменьшению степени снижения депрессии ST, однако пороговая мощность у женщин увеличивалась достоверно в большей степени, чем у мужчин.

4. Качество жизни достоверно увеличивалось при приеме триметазидина, однако у женщин оставалось более низким, чем у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1986; 111(2): 383–90.
2. Graff-Iversen S., Selmer R, Løchen ML. Rose angina predicts 23-year coronary heart disease mortality in women and men aged 40–49 years. Heart. 2008; 94(4): 482–6.
3. Zaman M.J., Shipley M.J., Stafford M., et al. Incidence and prognosis of angina pectoris in South Asians and Whites: 18 years

of follow-up over seven phases in the Whitehall-II prospective cohort study. J Public Health. 2011; 33(3): 430–8.
4. Spertus J.A., Jones P., McDonell M., et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation. 2002; 106 (6): 43–9.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. от имени исследователей. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I) . Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; (6): 47–56.
6. Глезер М.Г. Предуктал МВ в эпоху доказательной медицины. Уроки клинических исследований. М.: ООО «Компания Медиком», 2008: 20.
7. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Предуктал – новое направление в цитопротекции миокарда (статья). Клиническая геронтология. 1998; 1: 1–11.
8. Danchin N., Marzilli M. Efficacy Comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology. 2011; 120(2): 59–72.
9. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология. 2007; 47(3): 4–13.
10. Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В., Сайгитов Р.Т. Сравнительная оценка эффективности добавления к терапии β-адреноблокаторами Предуктала МВ или кардикета у больных со стабильной стенокардией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5(4): 57–64.
11. Gulati M., Pandey D.K., Arnsdorf M.F., et al. Exercise capacity and the risk of death in women. Circulation. 2003; 108(13): 1554–9.
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. Кардиология. 2010; 50(11): 65–75.
13. Pepine C.J. Angina pectoris in a contemporary population: characteristics and therapeutic implications. TIDES Investigators. Cardiovasc Drugs Ther. 1998; 12 (Suppl 3): 211–6.
14. Чуршин А.Д., Пименов Л.Т. Клиническая эффективность миокардиального цитопротектора триметазидина у пери- и постменопаузальных женщин с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2003; 43(8): 31–5.
15. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Кудряков О.Н., Куликов К.Г. Влияние терапии триметазидином модифицированного высвобождения на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. Кардиология. 2010; 50 (4): 45–9.
16. Jespersen L., Abildstrøm S.Z., Hvelplund A., Prescott E. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. Clin Res Cardiol. 2013; 102(8): 571–81.
17. Steg P.G., Greenlaw N., Tardif J.C., et al. CLARIFY Registry Investigators. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. Eur Heart J. 2012; 33(22): 2831–40.
18. Hemingway H., McCallum A., Shipley M., et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. JAMA. 2006; 295(12): 1404–11.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В 1998–2009 г. в комплексный курс лечения включали методы эфферентной терапии (плазмаферез, гемо-, плазмосорбция в сочетании с фотомодификацией крови) у 1631 беременных с преэклампсией различной степени тяжести. Отмечено положительное влияние избирательной эфферентной терапии на течение заболевания у беременных. В результате за 12 лет в учреждении средние показатели перинатальной и материнской смертности существенно улучшились.

Ключевые слова: беременная, преэклампсия, плазмаферез, эфферентная терапия.

In 1998–2009 years in complex course of therapy the methods efferent therapy (plasmapheresis, hemo-, plasmasorption in conjunction with photomodification of blood) about 1631 pregnant with preeclampsia of different degree burden are including. It was discovery the positive effects of chosen methods efferent therapy on process of treatment by women in pregnancy. As a result, over 12 years in the institution averages of perinatal and maternal mortality rates have improved significantly.

Key words: pregnancy, preeclampsia, plasmapheresis, efferens therapy.

В.В.Ветров[1], Д.О.Иванов[1], Т.А.Дудниченко[2], В.Е.Васильев[1], Т.В.Батракова[1], И.А.Рощупкина[1], И.В.Пьянова[1]

[1]Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург;
[2]ГОУ СЗГМУ им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ветров Владимир Васильевич, *д.м.н., с.н.с. НИЛ физиологии и патологии беременности и родов Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова»*
Адрес: *197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, 2, лит. Б*
тел.: *(812) 272-89-69*
e-mail: *vetrovplasma@mail.ru*

Согласно приказам Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 267 от 10 апреля 2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с гипертензией со значительной протеинурией, вызванной беременностью» и № 1248н от 31 декабря 2010 г. «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет бюджетных ассигнований Федерального бюджета», методики плазмафереза (ПА), ультрафиолетового облучения крови (УФОК) и гемосорбции (ГС) отнесены к высокотехнологичным медицинским технологиям и рекомендуются для применения у беременных и у родильниц с преэклампсией. Основываются эти приказы на данных многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов о наличии эндогенной интоксикации (ЭИ) при преэклампсии и высокой эффективности аферезно-сорбционных и фотомодификационных методов лечения при этом осложнении. Однако рекомендаций об особенностях проведения указанных методик, в частности, наиболее широко применяемого на практике метода ПА, в приказах нет, а данные литературы разноречивы.

Десять лет назад предлагалось назначать ПА лишь «при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии при рецидивирующей клинике преэклампсии: высокая артериальная гипертензия, выраженный отечный синдром, протеинурия» [1]. В методических указаниях по терапии преэклампсии от 2000 г. предписывалось проведение ПА только при тяжелой форме болезни и не позднее 34 недель беременности [2].

В «Национальном руководстве» по акушерству от 2007 г. в главе, посвященной преэклампсии, об эндотоксикозе и методах эфферентной терапии (ЭТ) при этой патологии вообще не упоминается. Любопытно, что редакторами издания выступают и авторы цитируемых выше публикаций [3].

Таким образом, де-юре, согласно приказу Минздравсоцразвития РФ, наличие эндотоксикоза и необходимость проведения детоксикационной терапии у беременных и у родильниц с преэклампсией в Российской Федерации признаны, а де-факто, согласно национальному руководству по акушерству – нет. Вместе с тем, преэклампсия остается ведущей причиной высокой заболеваемости, инвалидизации, смертности женщин и возникновения осложнений у новорожденных детей [4–7].

Целью исследования явилось проведение анализа собственных результатов использования комплексной ЭТ у беременных с преэклампсией.

МЕТОДЫ

За 1998–2009 гг. в кабинете ЭТ родильного дома №10 Санкт-Петербурга пролечено 8458 больных с различной патологией (преэклампсия, пиелонефрит, резус-иммунизация, воспалительные осложнения после родов и пр.), из них было 5770 беременных и 2688 – родильниц.

За эти же годы в дородовом отделении учреждения лечились 22 680 беременных, всего было принято 39 640 родов. От общего числа женщин стационара 25,4% беременных и 6,8% родильниц получали методы ЭТ, которые выполняли с помощью отечественного оборудования (центрифуга РС-6, аппараты «Гемос», «Изольда»). Всего было выполнено 18 638 основных операций ЭТ (ПА, плазмо-, гемосорбция) в сочетании с УФОК, в том числе беременным – 13 740, родильницам – 4898. Подробное описание методик представлено нами ранее [8].

Беременных с преэклампсией было 1631 из числа всех 5770 (28,3%) женщин дородового отделения, получавших ЭТ (*табл. 1*). Как, правило, это были наиболее тяжелые больные стационара, которые при беременности получили в среднем по 2,5 процедуры ЭТ. У 149 из этих 1631 (9,1%) женщин и после родов проводили по 1–2 сеанса центрифужного ПА с УФОК в целях лечения преэклампсии, присоединившихся воспалительных осложнений, аллергии.

Средний возраст беременных с преэклампсией был 26,5 лет, преобладали первобеременные. В анамнезе у всех пациенток отмечены те или иные экстрагенитальные заболевания (пиелонефрит, холецистит и пр.). У каждой второй женщины – гинекологические заболевания, чаще воспалительного характера. При настоящей беременности у пациенток в каждом шестом случае отмечали угрозу невынашивания, в каждом третьем случае – обострение урогенитальных инфекций.

Степень тяжести преэклампсии оценивали в градации Г.М.Савельевой и соавт. [2]. Среди 1631 беременных преэклампсия была легкой степени тяжести у 1076 человек (66,0%), средней степени – у 442 (27,1%) и тяжелой степени – у 113 (6,9%).

Триада Цангемейстера (отеки, артериальная гипертензия, протеинурия) имела место лишь у каждой десятой беременной (у 168 человек), моносимптомная форма преэклампсии в виде отеков (чаще) или артериальной гипертензии (АГ) была у каждой второй женщины. У остальных отмечались сочетания этих двух симптомов между собой или с протеинурией. У каждой четвертой (у 387 человек, 23,5%) беременной, в основном при средней и особенно при тяжелой степени преэклампсии имела место задержка внутриутробного развития плода.

Беременные с тяжелой преэклампсией были, как правило, старше 30 лет, у всех имелось по несколько экстрагенитальных заболеваний и других неблагоприятных факторов (социальная неустроенность, курение и др.). Из них у повторнородящих женщин (67 из 113, 59,3%) при предыдущих родах отмечались оперативные вмешательства (кесарево сечение – у 35 человек, акушерские щипцы – у 2) и осложнения в виде преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (7), гибели плода (5), послеродовых кровотечений (11) и септических осложнений (7). При данной беременности первые клинические признаки преэклампсии у этих женщин появлялись в сроки 25–30 недель, иногда раньше, в связи с чем 29 из 113 (25,7%) пациенток уже лечились в стационаре до настоящего поступления в роддом.

К абсолютным противопоказаниям для ЭТ относили агональное состояние больных и наличие кровотечения, к относительным – анемию (гемо-

Таблица 1

Виды основных операций у беременных с преэклампсией

Основные методы эфферентной терапии	Всего больных с преэклампсией (*n* = 1631)		Итого
	При беременности (*n* = 1631)	После родов (*n* = 149)	
Плазмаферез:			
малообъемный центрифужный	3876 (337)[1]	219	4095[2]
среднеобъемный мембранный	92	–	92
в т. ч. с плазмосорбцией	92	–	92
Гемосорбция	40	–	40
ИТОГО	4008	219	4227

Примечания: [1] в скобках указано число амбулаторных сеансов ЭТ 102 беременным после выписки из стационара; [2] 4015 основные операции сочетали с УФОК.

глобин ниже 90 г/л) и гипопротеинемию (общий белок крови ниже 55 г/л) [9]. Беременным с преэклампсией легкой и средней степени тяжести подготовка к процедурам не проводилась. Тяжелым больным перед сеансом ЭТ обязательно выполняли премедикацию с введением внутривенно седуксена 2 мл, а при проявлениях синдрома системного воспалительного ответа, аллергии – 60–90 мг преднизолона.

Из *табл. 1* видно, что чаще (96,9%) больным с преэклампсией проводили малообъемный центрифужный ПА с эксфузией 350–400 мл плазмы за сеанс. У больных беременных, находившихся в тяжелом состоянии, ЭТ начинали также всегда по возможности рано и в начале курса лечения использовали мебранно-сорбционные технологии. Чаще (92 операции) проводили средне-, большеобъемный мембранный ПА (эксфузия 600–1600 мл плазмы за сеанс) с гемосорбционной очисткой аутоплазмы (операция плазмосорбции – ПС; гемосорбенты СКН (углеродный повышенной прочности), УВГ-5 (углеродный волокнистый) и др.) и возвратом ее в сосудистое русло. У больных беременных, имевших признаки печеночной недостаточности, терапию начинали с гемосорбции (ГС; 40 женщин). По получении клинически значимого результата, после 1–2 процедур ПС, ГС больных переводили на малообъемный центрифужный ПА. Части женщин (102) после выписки их из стационара для поддержания клинического эффекта малообъемный ПА продолжали в амбулаторных условиях в режиме один сеанс в две недели – до срока родов. Всего амбулаторно было выполнено 337 процедур ПА. Следует отметить, что в 94,9% случаев основные операции ЭТ сочетали с фотомодификацией крови (УФОК), которую не проводили женщинам с миомой матки, мастопатией.

В качестве основных плазмозаменителей при ПА использовали физиологический раствор натрия хлорида и 200 мл 10% раствора глюкозы. У пациенток в тяжелом состоянии для плазмовозмещения всегда использовали и аутоплазму (АП) после ее гемосорбционной модификации. Донорскую свежезамороженную плазму (СЗП) и альбумин в курсе ЭТ не использовали вообще. То есть, в компенсированном состоянии беременным операции детоксикации осуществляли в виде инфузионно-эфферентной терапии, а в тяжелых случаях – в виде инфузионно-эфферентно-трансфузионной терапии с использованием не донорской СЗП и альбумина, а модифицированной АП.

Всем беременным с преэклампсией при последних сеансах ЭТ проводили заготовку 500–600 мл аутоплазмы на роды, которую по показаниям возвращали сразу после родов с целью возмещения кровопотери.

Обследование беременных с преэклампсией включало термометрию, измерение диуреза, АД, проведение ЭКГ, повторных клинических анализов крови и мочи, проб Зимницкого, Нечипоренко, биохимических исследований крови на остаточный азот, мочевину, креатинин, билирубин, АлАТ, АсАТ, белок и белковые фракции, фибриноген, протромбиновый индекс, посевов мочи. Уровень ЭИ организма оценивали по показателям лейкоцитарного индекса интоксикации, предложенному Я.Я.Кальф-Калифом в 1941 г. [10] и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в плазме крови, определяя их по общепринятой методике на спектрофотометре при длинах волн 254 и 280 нм [11]. Оценку функционального состояния фето-плацентарного комплекса проводили по данным УЗИ, кардиотокографии (КТГ), допплерометрии и амниоскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом за 12 лет работы кабинета ЭТ общее число неугрожаемых для жизни матери и плода осложнений (чаще – озноб) было 60 из 18 638 операций ЭТ, то есть в 0,32% случаев (при преэклампсии – 42 на 6603 операции, 0,64%), что на порядок меньше, чем отмечают другие авторы [12].

В ходе лечения с помощью ЭТ у абсолютного большинства беременных женщин имел место положительный эффект: постепенно купировались проявления преэклампсии с улучшением самочувствия, аппетита, настроения, стабилизацией артериального давления, купированием отечного синдрома, увеличением клубочковой фильтрации, темпа диуреза, относительной плотности мочи, положительной динамикой по данным клинических, биохимических анализов крови и инструментальных исследований (УЗИ, кардиотокография, допплерометрия) состояния плода.

Не удалось пролонгировать беременность только у 7 из 1631 (0,43%) пациенток. Это были женщины с тяжелой преэклампсией, у которых через 5–6 часов после сеанса ЭТ наступало клиническое ухудшение в виде повышения артериального давления (n = 5), усилением отечного синдрома (n = 3), протеинурии (n = 2). В любом случае эти «рикошетные» реакции относили к осложнениям ЭТ, все семь женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения через день-два с продолжением ЭТ уже после родов. У остальных 1624 беременных с помощью комплексной, в том числе и ЭТ, беременность пролонгировали на 1–8 недель.

Бóльшая часть женщин (1129 из 1631; 69,2%) после курса лечения была родоразрешена в плановом порядке, остальные выписаны домой и часть из них (102) получали амбулаторно профилактичес-

кие поддерживающие сеансы ПА и УФОК один раз в две недели до срока родов. При этом ухудшения состояния у этих женщин не отмечено, но у беременных с исходным дефицитом массы тела выявлена «патологическая» (до нормы) прибавка массы (без отеков), что, по-видимому, свидетельствовало об улучшении усвоения пищи на фоне нормализации обмена веществ при проведении детоксикации. Роды у всех 102 женщин, получавших амбулаторное лечение, были срочными и неосложненными.

В целом удалось проследить исходы беременности у 1279 человек. Оказалось, что у женщин, перенесших преэклампсию и получавших ЭТ, оперативные роды путем планового кесарева сечения были в каждом втором случае (656 из 1279 человек; 51,3%), в 3,1 раза чаще, чем в среднем по учреждению (16,5%) за эти же годы. Основными показаниями к операции были миопия высокой степени, анатомически узкий таз, тазовое предлежание и пр. в сочетании с преэклампсией. Лишь при тяжелой форме преэклампсии последняя выступала в качестве основного показания для родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Нами были отмечены и другие особенности у родоразрешенных женщин, получавших при беременности лечение с помощью ЭТ по поводу преэклампсии. Во-первых, осложнения как при оперативных, так и при самопроизвольных родах (недоношенность, несвоевременное отхождение вод, патологическая кровопотеря и пр.) встречались в 1,2–1,5 раза реже ($p < 0,05$), чем в аналогичной группе женщин, перенесших преэклампсию, но не получавших ЭТ. Во-вторых, несмотря на то, что пациентки с преэклампсией имели высокий риск по развитию инфекции (наличие акушерской и соматической патологии, очагов урогенитальной инфекции, оперативное родоразрешение в 3 раза выше, чем в среднем по учреждению), в целом послеродовый период у больных, получавших при беременности ЭТ, протекал благоприятно. Критического ухудшения функций жизненно важных органов и общего состояния не было отмечено ни у одной женщины. При этом нетяжелые послеродовые воспалительные осложнения (раневая инфекция, субинволюция матки) у родильниц в стационаре отмечали редко – у 33 из 1631 женщин (2,0%). В среднем по учреждению этот показатель за 12 лет составил 7,2%. В-третьих, большинство детей родились в удовлетворительном состоянии, перинатальной гибели детей не было. В каждом третьем случае у новорожденных наблюдали дизадаптивные отклонения в 1–2-е сутки жизни с компенсацией состояния к 5–7-м суткам и со своевременной (на 6–8-е сутки жизни) выпиской домой. По состоянию здоровья 148 из 1650 детей (19 двоен; 9,0%) были переведены в детскую больницу (недоношенность, ВУИ и пр.). Трое из этих глубоконедоношенных (масса тела от 670 до 1200 г) детей от матерей с длительно текущей тяжелой сочетанной (на фоне пиелонефрита) преэклампсией погибли на первом году жизни. В-четвертых, большим плюсом ЭТ являлось то, что использование в родах запасенной аутоплазмы позволило свести до минимума применение донорских гемокомпонентов. Отдельный анализ показал, что при двукратном увеличении числа родов за 12 лет в стационаре снизилось потребление, в расчете на 1000 родов, донорской эритромассы в 5,1 раза, донорской свежезамороженной плазмы – на 40%. В-пятых, известно, что преэклампсия является одной из основных причин неблагоприятных лечебных показателей родовспомогательных учреждений. В 1997 г., когда в родильном доме не было эфферентной службы, средние показатели перинатальной и материнской смертности соответствовали средним показателям по Санкт-Петербургу. За 1998–2009 гг. в родильном доме № 10, единственном среди других родовспомогательных учреждений Санкт-Петербурга, функционировал кабинет эфферентной терапии. Оказалось, что за эти годы средние вышеуказанные показатели в учреждении соответственно составили 6,0/1000 и 10,1 на 100 000 живорожденных детей, что соответствует показателям развитых стран [4]. При этом подчеркнем, что у беременных с преэклампсией, получавших ЭТ, перинатальной смертности не было вообще, а материнская смертность была у четырех женщин, страдавших при беременности преэклампсией, но не получавших ЭТ перед родами.

Указанные особенности, отражающие благотворное комплексное влияние детоксикационной терапии при лечении беременных с преэклампсией, совпадают с данными, полученными другими авторами [13–16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при применении беременным с преэклампсией методов эфферентной терапии отмечаются детоксикационный, противовоспалительный, иммуно-, реокорригирующий и прочие положительные эффекты с нормализацией показателей гомеостаза, улучшением функций систем жизнеобеспечения [1, 2].

Нами подтверждены эти данные в связи с тем, что применение методов ЭТ у больных с преэклампсией патогенетически обосновано, позволяет, особенно при легком, среднетяжелом течении, купировать клинические проявления данного осложнения и пролонгировать беременность с благоприятными исходами для матери и плода.

Небольшое количество осложнений при разработанных нами подходах к проведению ЭТ можно связать с тем, что выполнялись преимущественно малообъемные процедуры, а в качестве плазмозаменителя не использовали донорскую СЗП и коллоидные растворы.

При специальных комплексных исследованиях женщин нами и другими авторами было обнаружено, что включение в курс лечения методов ЭТ у беременных с неосложненной преэклампсией, независимо от степени ее тяжести, отмечаются более выраженные, по сравнению с обычными средствами, детоксикационный, нормоволемический, противовоспалительный, иммунокорригирующий, противоанемический эффекты, способствующие нормализации функции печени, почек, показателей коагулограммы и функционирования фетоплацентарного комплекса [17—22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избирательная, сочетанная, преимущественно малообъемная ЭТ у беременных с преэклампсией высокоэффективна и безопасна, позволяет значительно улучшить исходы гестации для матери и плода. В целях улучшения основных показателей родовспомогательной службы (перинатальная и материнская заболеваемость и смертность, потребление донорских гемокомпонентов и пр.) в крупных акушерских стационарах необходима организация кабинетов ЭТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы). М.: Издательство Медицинское информационное агентство, 1998: 206 с.
2. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Метод. указания МЗ РФ 99/80. М., 2000: 28 с.
3. Акушерство: национальное руководство (ред. Э.К. Айламазян, В.И.Кулаков, В.Е.Радзинский и др.). М.: Издательство ГЭОТАР МЕДИА, 2009: 1200 с.
4. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005: 208 с.
5. Зедгенизова Е.В., Иванов Д.О., Прийма Н.Ф., Петренко Ю.В. Особенности динамики параметров мозгового кровотока и центральной гемодинамики у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012; 3: 76–82.
6. Иванов Д.О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией. Автореф. дисс. … канд. мед. наук. СПб., 1996: 27.
7. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. Детская медицина Северо-Запада. 2010; 1 : 22–7.
8. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутогемодонорство в акушерском стационаре. СПб.: Издательство СПбМАПО; 2008: 194 с.
9. Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Плазмаферез при гестозах беременных. В Кн.: Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения (ред Н.Н.Калинин). М.: Издательство ЗАО «Трекпор технолоджи», 2006: 168 с.
10. Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении. Врач. дело. 1941; 1: 31–6.
11. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А. Савостьянова О.А. и др. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных. Анест. и реаним. 1985; 1: 36–8.
12. Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. Неосложненная преэклампсия. СПб.: Издательство ИнформНавигатор, 2012: 167 с.
13. William J., Watson M.D., Vern L. Et al. Plasmapheresis during pregnancy. Review Obstetrics Gynecoljgy. 1990; 76 (3): 67–9.
14. Ertorer V.T., Guvenc B., Haydardedeoglu D., Tekinturhan. A case report of the CascadeFiltration System. A Safe and Effective Method for low density Lipoprotein Apheresis During Pregnancy. Ther. Apheresis and Dialisis. 2008; 12 (5): 396–400.
15. Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия. СПб.: Издательство МАПО, 2000: 104 с.
16. Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н. Возможности применения эфферентной терапии – 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в университетской клинике. Медико-социальные проблемы семьи. 2009; 14 (2): 4–10.
17. Буранова Ф.Б. Особенности реологических свойств крови у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения: Мат. XI Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». М., 2010: 34–5.
18. Ветров В.В., Иванова Ю.С., Васильев В.Е., Иванов Д.О. HELLP-синдром в акушерской практике. Детская медицина Северо-Запада. 2012. 3 (2): 71–7.
19. Ерофеев Е. Н. Оценка эффективности карбогемосорбции в профилактике тяжелых форм гестоза. Автореф. дисс. … канд. мед. наук. Екатеринбург, 2009: 23.
20. Мазепкина И.Н., Газазян М.Г., Анталева Е.Н. Дифференцированный подход к лечению беременных с внутриутробным инфицированием. Мат. XI Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». М., 2010: 131–2.
21. Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Васильев В.Е. и др. Аферезные методы второго поколения в терапии беременных с патологией, осложненной синдромом ЗВУР плода. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012; 3: 70–5.
22. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Проблемы аутогемодонорства в современном акушерстве. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 4 : 279–83.

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОК С МЕНСТРУАЛЬНОЙ И НЕМЕНСТРУАЛЬНОЙ МИГРЕНЬЮ

Основание. *С учетом основополагающей роли, которую играют половые гормоны в патогенезе мигрени, важным представляется изучение гинекологического анамнеза и статуса пациенток и определение взаимных влияний, которые оказывают друг на друга головные боли и репродуктивные функции.* ***Цель исследования.*** *Определить распространенность гинекологической патологии у пациенток с разными подтипами мигрени, оценить уровень и качество влияния гинекологических нарушений на клинические и терапевтические характеристики мигрени.* ***Методы.*** *Исследование являлось проспективным и основывалось на данных клинических шкал и опросников (HALT, HIT-6, MVQ, HART и PPMQ-R), а также дневников головной боли (модицифированный датский дневник), дневников ПМС (согласно критериям Mortola J.K. и соавт.) и дневников дисменореи.* ***Результаты.*** *Из 75 пациенток с мигренью (от 20 до 50 лет) истинная менструальная мигрень (ИММ) выявлена у 12, менструально-ассоциированная мигрень (МАМ) – у 46 и неменструальная мигрень (НМ) – у 17 женщин. Контрольная группа включала 11 здоровых женщин. Эндометриоз отмечался в группе ИММ у 17% пациенток, в группе МАМ – у 20%, в группе НМ – у 12%, в группе контроля – у 0%; миома матки отмечалась у 0, 22, 12 и 0% соответственно, ПМС отмечался у 17, 28, 12 и 0% соответственно, дисменорея отмечалась у 50, 67, 65 и 36% соответственно.* ***Заключение.*** *У пациенток с мигренью по сравнению со здоровыми женщинами имеется большая распространенность гинекологических заболеваний (ПМС, дисменореи, эндометриоза и миомы матки), максимально выраженная в группе МАМ и минимально – в группе ИММ. Установлено влияние наличия гинекологических заболеваний на клинические и терапевтические характеристики мигрени в группах исследования. Симптомы ПМС в группе МАМ ухудшали общее течение мигрени, состояние женщин в межприступный период и эффективность антимигренозной терапии.*

Ключевые слова: истинная менструальная мигрень, менструально-ассоциированная мигрень, гинекологический анамнез, предменструальный синдром, дисменорея, эндометриоз, миома матки.

Justification: *Given the fundamental role of sex hormones in the pathogenesis of migraine , important to study the gynecological history and status of patients and the determination of the mutual influences that have on each other headaches, and reproductive functions.* ***Objective:*** *To determine the prevalence of gynecological pathology in patients with different subtypes of migraine , to assess the level and quality of the influence of gynecological disorders in the clinical and therapeutic characteristics of migraine.* ***Methods:*** *The study was prospective and based on clinical scales and questionnaires (HALT, HIT-6 , MVQ, HART and PPMQ-R), as well as a headache diary (blog empowered to modify Danish), diaries PMS (according to the Mortola JK et al.) and diaries of dysmenorrhea.* ***Results:*** *Of the 75 patients with migraine (20 to 50 years) true menstrual migraine (IMM) was detected in 12 menstrual – associated migraine (MAM) – at 46 and nonmenstrual migraine (TM) – in 17 women. The control group consisted of 11 healthy women. Endometriosis is observed in the group IMM 17% of patients in the group MOM – 20% in the group nM – 12% in the control group – a 0 % was observed in uterine fibroids 0 , 22, 12 and 0%, respectively , ICP observed at 17, 28, 12 and 0%, respectively , dysmenorrhea occurred in 50, 67, 65 and 36 %, respectively.* ***Conclusion:*** *In patients with migraine compared to healthy women have a high prevalence of gynecological diseases (PMS, dysmenorrhea, endometriosis and uterine fibroids), as expressed in the group of MAM and the lowest – in the group of IMM . The effect of the presence of gynecological diseases at the clinical and therapeutic characteristics of migraine in the study groups. PMS symptoms worsened in the group of MAM common for migraine , the condition of women in between attacks and the effectiveness of antimigraine therapy.*

Key words: true menstrual migraine, menstrual-associated migraine, gynecological history, premenstrual syndrome, dysmenorrhea, endometriosis, uterine fibroids.

Г.Р.Табеева,
С.А.Громова,
М.И.Корешкина
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Табеева Гюзяль Рафкатовна,
д.м.н., профессор, зав. лабораторией неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова.
Адрес: *119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1*
Тел.: *(495) 248-69-44*
e-mail: *rtabeeva@gmail.com*

Мигрень является второй по частоте формой головной боли. В репродуктивном возрасте женщины страдают мигренью в 3 раза чаще мужчин, что связано с отрицательным влиянием женских половых гормонов на нейротрансмиттерные системы, вовлеченные в патогенез мигрени в головном мозге. Степень дезадаптации больных вследствие повторяющихся приступов головной боли, пре- и постприступных проявлений, а также коморбидных расстройств крайне высока [1]. Мигрень среди женщин, у которых прослеживается четкая связь между началом менструации и наступлением приступа, получила название менструальной (ММ) и отмечается в 60% случаев [2]. Согласно диагностическим критериям, приведенным в 2004 г. в приложении Международной классификации головных болей (МКГБ-2), к ММ относятся приступы головной боли, возникающие в 5-дневный интервал, начиная с последних двух дней перед менструацией и заканчивая третьим днем менструального кровотечения, не менее чем в двух менструальных циклах из трех. Если у женщины наблюдаются приступы только в указанный перименструальный период, то мигрень является истинной менструальной (ИММ), если приступы наблюдаются как в перименстру-

альный период, так и другие дни цикла – менструально-ассоциированной (МАМ) [3, 4]. Распространенность ММ в ряде европейских стран составляет 8% среди всего женского населения.

ММ значительно ухудшает качество жизни пациенток и является одной из ведущих причин временной нетрудоспособности. Помимо самих приступов немаловажное влияние на работоспособность, состояние пациенток в межприступный период и на удовлетворенность лечением головной боли оказывают многочисленные сопутствующие мигрени состояния и заболевания, что определяет необходимость изучения этих параметров. С учетом основополагающей роли, которую играют половые гормоны в патогенезе ММ, важным представляется изучение гинекологического анамнеза и статуса пациенток и определение взаимных влияний, которые оказывают друг на друга головные боли и репродуктивные функции.

Предменструальный синдром (ПМС) наблюдается у 48–90% женщин репродуктивного возраста [5, 6]. Американская коллегия акушеров и гинекологов определяет ПМС как наличие определенных симптомов, возникающих за 5 дней до менструации как минимум в 3 менструальных циклах подряд и полностью исчезающих в течение 4 дней после начала менструации [7]. Mortola J.K. и соавт. в 1990 г. разработали специальный календарь-дневник, в котором женщины по рейтинговой системе отмечают наличие и выраженность у них поведенческих и соматических симптомов ПМС; получающийся общий индекс позволяет достоверно различать пациенток с ПМС и здоровых женщин [8]. Головная боль включена в диагностические критерии (соматические симптомы) ПМС [7]. Тем не менее, клинические характеристики головной боли, возникающей в рамках ПМС, не определены, что может приводить к выбору неправильной тактики лечения. Немногочисленные работы по определению типа головной боли при ПМС выявляют наибольшую распространенность мигрени без ауры в этот период [9–11], на втором месте по частоте находятся головные боли напряжения [9, 10]. Очевидно, что ПМС и мигрень могут оказывать взаимное влияние друг на друга.

Распространенность первичной дисменореи составляет 40–50% в популяции женщин [12]. Во время менструации из эндометрия в циркулирующую кровь выделяются простагландины (ПГ) [13, 14]. Высокий уровень ПГ в плазме может способствовать развитию приступа ММ [10, 15–19] и таких системных симптомов, как меноррагия (обильные менструации) и/или дисменорея (болезненные менструации), тошнота [20, 21]. Таким образом, ПГ играют особую роль в возникновении мигрени у женщин с дисменореей и/или меноррагией [13, 14, 22, 23]. Другой возможной причиной частой ассоциации мигрени и меноррагии являются проблемы свертывания крови. Tietjen G.E. и соавт. в 2006 г. показали, что у пациенток с мигренью отмечалась большая частота меноррагии и эндометриоза, чем у женщин без мигрени [24].

Эндометриоз встречается у 10% женщин репродуктивного возраста [5]. Наиболее частыми проявлениями эндометриоза являются болевые синдромы в области таза, меноррагия и бесплодие. Было высказано предположение, что сенсорные волокна, идущие от эктопических очагов эндометриоза, ответственны за развитие центральной сенситизации, проявляющейся в гипервозбудимости нейронов ЦНС [12]. Мигрень и эндометриоз часто являются сопутствующими заболеваниями, что может быть объяснено центральной сенситизацией и обнаружением различных факторов роста в тканях и общем кровотоке при обоих этих состояниях [24].

Целью настоящего исследования явилось определение распространенности гинекологической патологии у пациенток с разными подтипами мигрени (как менструальной, так и неменструальной), оценка влияния гинекологических нарушений на клинические и терапевтические характеристики мигрени и течение межприступного периода, оценка вклада ПМС в симптомообразование менструальных приступов мигрени.

МЕТОДЫ

Место проведения исследования

Клиника нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с ноября 2008 г. по октябрь 2011 г.

Участники исследования

В исследование включены 75 женщин с диагнозом мигрени, установленным в соответствии с критериями МКГБ-2, 2004 г., диагнозом ММ – в соответствии с критериями, приведенными в приложении 1 МКГБ-2 [3, 4], в возрасте от 20 до 50 лет.

Контрольная группа включала 11 здоровых испытуемых, не предъявляющих жалобы на головную боль, в возрасте от 23 до 38 лет.

Все включенные в исследование женщины имели регулярный менструальный цикл, не принимали комбинированные оральные контрацептивы и не имели текущей органической очаговой неврологической симптоматики.

Обследование

После сбора неврологического, общесоматического и гинекологического анамнеза пациенткам

предлагалось заполнять дневник головной боли и дневник ПМС и дисменореи ежедневно в течение трех последовательных менструальных циклов.

В исследовании был использован модифицированный валидизированный датский дневник головной боли [25, 26], разработанный для выявления клинических характеристик головной боли, необходимых для определения типа головной боли и выставления диагноза согласно МКГБ. Отдельная графа была посвящена календарю менструации. Подробная информация о клинических характеристиках мигренозных приступов, полученная в результате заполнения дневников головной боли пациентками из всех групп исследования, опубликована нами ранее [27].

Для постановки диагноза ПМС в исследовании был использован дневник ПМС и критерии, разработанные Mortola J.K. и соавт. [8]. В дневнике пациентки по рейтинговой системе отмечали наличие и выраженность (от 0 до 3 баллов) у них симптомов ПМС. Баллы, набранные за последнюю неделю перед менструацией, суммировались и формировали балл лютеиновой фазы. Диагноз ПМС выставлялся, если балл лютеиновой фазы был больше 42.

Для постановки диагноза дисменореи пациентки использовали дневник дисменореи и отмечали наличие у них определенных симптомов во время менструального кровотечения [7]. Диагноз выставлялся при наличии болевых ощущений внизу живота или в пояснице, сопровождающих хотя бы два менструальных цикла из трех.

В начале исследования пациентки заполняли несколько опросников:

- HALT (Headache Active Lost Time, оценка степени нетрудоспособности, связанной с головной болью) [28], в котором 0–5 баллов расценивали как минимальное воздействие головной боли на время нетрудоспособности, 6–10 баллов – легкое, 11–20 баллов – среднее и более 20 баллов – сильное воздействие;
- HIT-6 (Headache Impact Test, оценка влияния головной боли на жизнь) [29], диапазон которого составляет 36–78 баллов и чем выше балл, тем больше влияние головной боли на жизнь;
- MVQ (Migraine Vitae Quality, мигрень-специфический опросник качества жизни) [30, 31], диапазон которого составляет 0–80 баллов, чем выше балл, тем выше качество жизни;
- HART (Headache and Assessment of Response to Treatment, контроль над головной болью) [28], проводилось распределение опрашиваемых на подгруппы с достаточным, недостаточным и плохим контролем над головной болью. PPMQ-R (Patient Perception Migraine Questionnaire-Revised, удовлетворенность лечением мигрени) [32], диапазон составляет 18–126 баллов, чем выше балл, тем выше неудовлетворенность лечением.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ StatGraphics 2.1 и PASW Statistics 18.0. С учетом характера распределения анализируемых показателей использовались параметрические (средние величины, t-тесты) и непараметрические (медиана, 95%-ный доверительный интервал) методы. Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

После заполнения дневников пациентки были распределены на группы: 12 пациенток с истинной менструальной мигренью (ИММ) (средний возраст 29,5 лет), 46 пациенток с менструально-ассоциированной мигренью (МАМ) (средний возраст 32,5 лет) и 17 пациенток с неменструальной мигренью (НМ) (средний возраст 31 год).

Качество жизни пациенток с мигренью, оценка влияния головной боли на трудоспособность и удовлетворенность лечением

Результаты заполнения шкал и опросников во всех группах исследования приведены в *таблице 1*. Степень нетрудоспособности, связанная с головной болью (по индексу HALT), была максимальной в группе МАМ, по сравнению с остальными группами (достоверно выше по сравнению с группой ИММ). Влияние головной боли на жизнь (по шкале HIT-6) было максимальным в группе МАМ, по сравнению с остальными группами (достоверно выше по сравнению с группой ИММ). Качество жизни, связанное с мигренью (по опроснику MVQ), было минимальным в группе МАМ, по сравнению с остальными группами. При оценке степени контроля над головной болью по индексу HART, который охватывает 3 предыдущих месяца, можно увидеть, что в группе МАМ пациентки максимально плохо контролировали свою головную боль. Достаточный контроль в этой группе отмечался достоверно реже, чем в остальных группах исследования, а плохой контроль отмечался достоверно чаще. При заполнении шкалы PPMQ-R пациентки выбирали один наиболее часто используемый ими препарат и оценивали его эффективность за предшествующий месяц. Удовлетворенность лечением по шкале PPMQ-R была ниже в группе МАМ, чем в группе НМ.

Таблица 1

Качество жизни, оценка влияния головной боли на трудоспособность и удовлетворенность лечением в группах исследования

	Пациентки с истинной менструальной мигренью	Пациентки с менструально-ассоциированной мигренью	Пациентки с неменструальной мигренью
Индекс HALT (степень нетрудоспособности, связанная с головной болью), баллы, медиана ± станд. отклонение	12 ± 2,0	22 ± 36,0*	15 ± 12,7
HIT-6 (влияние головной боли на жизнь), баллы, медиана ± станд. отклонение	59 ± 3,0	62 ± 6,6*	59 ± 6,0
MVQ (качество жизни при мигрени), баллы, медиана ± станд. отклонение	51 ± 2,5	48 ± 17,0	56 ± 14,0
HART, достаточный контроль, % пациенток	58	33*,#	59
HART, недостаточный контроль, % пациенток	42	33	41
HART, плохой контроль, % пациенток	0	34*,#	0
PPMQ-R, баллы, медиана ± станд. отклонение	47 ± 8,0	47 ± 21,5	43 ± 18,8

Примечание. Наличие достоверности ($p < 0,05$) различий * – по сравнению с группой женщин с истинной ментруальной мигренью, ** – по сравнению с группой женщин с менструально-ассоциированной мигренью, # – по сравнению с женщинами с неменструальной мигренью.

Характеристика гинекологического анамнеза и состояние репродуктивной сферы. Данные гинекологического анамнеза и дневников ПМС и дисменореи по всем группам исследования приведены в *таблице 2.* Эндометриоз чаще отмечался у пациенток с мигренью, по сравнению с женщинами из группы контроля (достоверно чаще в группе МАМ). Миома матки достоверно чаще отмечалась в группе МАМ, чем в группах ИММ и контроля. Балл лютеиновой фазы демонстрирует наличие и выраженность соматических и поведенческих симптомов ПМС, возникающих у женщины в последнюю неделю перед менструацией. Балл лютеиновой фазы был достоверно выше в группе МАМ, по сравнению со всеми остальными группами и достоверно ниже в группе контроля, по сравнению со всеми остальными группами. Диагноз ПМС выставлялся чаще пациенткам с мигренью, по сравнению с женщинами из группы контроля (достоверно чаще в группе МАМ). Диагноз дисменорея выставлялся чаще пациенткам с мигренью, по сравнению с женщинами из группы контроля (достоверно чаще в группе МАМ).

Корреляционный анализ данных. Были изучены корреляции клинических (по данным анамнеза, дневников, шкал и опросников), психологических и терапевтических особенностей мигрени с гинекологическими заболеваниями во всех группах исследования. Были выявлены следующие статистически ($p < 0,05$) значимые корреляции. В группе

Таблица 2

Данные гинекологического анамнеза и дневников ПМС и дисменореи в группах исследования

	Пациентки с истинной менструальной мигренью	Пациентки с менструально-ассоциированной мигренью	Пациентки с неменструальной мигренью	Контрольная группа без мигрени
Эндометриоз, % пациенток	17	20	12	0**
Миома матки, % пациенток	0	22*	12	0**
Балл лютеиновой фазы	17	30*,#	12,5	4*, **,#
ПМС, % пациенток	17	28	12	0**
Дисменорея, % пациенток	50	67	65	36**

Примечание. Наличие достоверности ($p < 0,05$) различий * – по сравнению с группой женщин с истинной менструальной мигренью, ** – по сравнению с группой женщин с менструально-ассоциированной мигренью, # – по сравнению с женщинами с неменструальной мигренью.

ИММ наличие эндометриоза прямо коррелировало с неудовлетворенностью лечением головной боли ($r = 0,696$). В группе МАМ количество баллов по дневникам ПМС прямо коррелировало с влиянием головной боли на жизнь по шкале HIT-6 ($r = 0,368$) и неудовлетворенностью лечением мигрени по шкале PPMQ-R ($r = 0,515$) и обратно коррелировало с качеством жизни ($r = -0,360$). Наличие ПМС прямо коррелировало с усилением боли при физической нагрузке во время приступа ($r = 0,328$) и неудовлетворенностью лечением мигрени по шкале PPMQ-R ($r = 0,504$). Наличие дисменореи прямо коррелировало с влиянием головной боли на жизнь по шкале HIT-6 ($r = 0,389$). Наличие миомы матки прямо коррелировало с фотофобией ($r = 0,343$), фонофобией ($r = 0,373$), степенью нетрудоспособности, связанной с головной болью, по индексу HALT ($r = 0,327$), и плохим контролем над головной болью по индексу HART ($r = 0,411$). В группах НМ и контроля корреляционные связи выявлены не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературного обзора большинство авторов выявили высокую распространенность ПМС, дисменореи, меноррагии и эндометриоза среди пациенток с мигренью, в сравнении с женщинами, не испытывающими мигренозные приступы. Было показано отягощающее влияние мигрени на проявления ПМС, и, наоборот, ухудшение течения мигрени у женщин с эндометриозом (особенно выраженное в группах ММ).

Так, при изучении ПМС у женщин с головной болью Martignoni E. и соавт. показали, что распространенность ПМС у пациенток с мигренью не превышает таковую в общей популяции женщин, а женщины с ММ испытывают значительную дезадаптацию в предменструальный период, в отличие от женщин с мигренью, не ассоциированной с менструацией, которые испытывают сравнительно меньшую выраженность болей в спине, дискомфорта в молочных железах и задержки жидкости в организме в этот же период цикла [33]. Beckham J.C. и соавт. показали, что выраженность симптомов ПМС умеренно коррелировала с индексом головной боли в предменструальном и менструальном периодах, однако ими не проводилось подразделение на формы головной боли [34]. По данным обследования 34 пациенток с мигренью (22 с ИММ, 12 с МАМ) и 15 женщин с ПМС с помощью дневников Facchinetti F. и соавт. в 1993 г. выявили наличие ПМС у 64% пациенток с ИММ и 33% пациенток с МАМ и не обнаружили влияния мигренозных головных болей на частоту и выраженность проявлений ПМС [35]. V.T.Martin и соавт. в 2006 г. анализировали данные дневников головной боли и ПМС у 21 пациентки с частыми мигренями и сопутствующими головными болями напряжения. В течение 3 менструальных циклов проводилась оценка выраженности 20 симптомов ПМС (с использованием дневника Mortola J.K.), интенсивности и частоты головной боли (без подразделения на мигрень и головную боль напряжения) и влиянии ее на трудоспособность. Авторы разделили дни менструального цикла на 7 равных промежутков. Полученные индексы ПМС в ранний фолликулярный (11) и поздний лютеиновый (8,9) периоды были достоверно выше, чем в другие промежутки цикла. Были обнаружены умеренные корреляции между выраженностью симптомов ПМС и интенсивностью головной боли и ее влиянием на трудоспособность во все промежутки менструального цикла. Максимальные корреляции наблюдались в промежутки с первого по шестой и с одиннадцатого по шестнадцатый дни цикла. При этом авторы выделили 2 типа взаимодействия индексов ПМС и головной боли – в 29% случаев между ними не наблюдалось значительных корреляций, и характер распределения симптомов ПМС в цикле соответствовал стандартным представлениям (усугубление в предменструальный период), в 62% случаев наблюдались четкие корреляции между индексами и нехарактерные пики симптоматики ПМС в начале и середине цикла, что соответствовало пикам головной боли, то есть головная боль оказывала влияние на ПМС. Авторы пришли к выводу, что выраженность симптомов ПМС может ухудшаться под воздействием головной боли у женщин с мигренью, но не наоборот, т.к. если бы ПМС приводили к ухудшению головной боли, тогда корреляции должны были быть максимальными в позднелютеиновый промежуток [36].

Fragoso Y.D. и соавт. [9] обследовали 45 женщин с ПМС и головными болями (возникающими исключительно в перименструальный период). После заполнения дневников головной боли и ПМС в течение 3 менструальных циклов было выявлено, что самой частой формой перименструальной головной боли являлась мигрень без ауры (60%), головная боль напряжения отмечалась у 30% женщин. Мигрень без ауры возникала у 27 пациенток каждый месяц за 2–4 дня до начала менструации и проходила с первым днем кровотечения, что соответствует диагнозу ИММ. У данных пациенток отмечались более тяжелые симптомы ПМС (сниженный фон настроения, раздражитель-

ность, тревожность, вспышки гнева, непереносимость пищи), в сравнении с пациентками с головными болями напряжения, у которых наиболее часто встречающими симптомами являлись плаксивость и утомляемость [9].

Sundic A. и соавт. обследовали 50 женщин с головными болями, возникающими регулярно в перименструальный период. После заполнения опросников по головной боли и ПМС было выявлено, что 38 женщин (76%) имели приступы мигрени (26 – ИММ, 12 – МАМ), а 29 из них (76%) регулярно испытывали сопутствующий ПМС. Интенсивность ПМС достоверно не отличалась в группах с разными формами головных болей: общее количество симптомов ПМС было 8,2 в группе с ИММ, 10,8 в группе с МАМ и 10,8 в группе с немигренозными болями. В этой же работе авторы не обнаружили специфических черт перименструальной головной боли, позволяющих рассматривать ее как симптом ПМС [11].

Ferrero S. и соавт. при обследовании 133 женщин с эндометриозом и 166 женщин без этого диагноза показали, что мигрень встречалась чаще у женщин с эндометриозом (34%), чем у женщин без эндометриоза (15%). При этом мигрень с аурой встречалась в первой группе чаще (14%), чем во второй (1,2%). Не было найдено достоверной разницы между группами относительно интенсивности боли и частоты приступов мигрени; отмечалась тенденция к более долгой продолжительности нелеченых приступов в группе женщин с эндометриозом. Частота и интенсивность приступов мигрени, а также продолжительность нелеченых приступов не коррелировала с выраженностью эндометриоза [37].

Tietjen G.E. и соавт. проводили исследование 171 пациентки с мигренью (средний возраст 38 лет, диапазон от 18 до 62 лет) и 104 женщин контрольной группы без головных болей с помощью опросников. Более 61% всех пациенток с мигренью регулярно испытывали приступы ММ. Эндометриоз (подтвержденный лапароскопически) отмечался у 22% (36 из 171) пациенток с мигренью и 9,6% женщин без головных болей, без достоверной разницы между пациентками с менструальными приступами и без них. Дисменорея, меноррагия и бесплодие отмечались достоверно чаще у пациенток с мигренью и эндометриозом, в сравнении с пациентками, страдающими только мигренью, и женщинами без головных болей. Частота головных болей выше 15 раз в месяц достоверно чаще отмечалась у пациенток с эндометриозом (64%), чем без него (35%). Авторы оценивали нетрудоспособность, связанную с головными болями, с помощью опросника HIT-6. Количество набранных баллов по HIT-6 по медиане было достоверно больше у пациенток с эндометриозом (66), чем без него (64). Т.о., авторы обнаружили, что, при сопоставимой частоте возникновения ММ, у пациенток с сопутствующим эндометриозом отмечается большая распространенность дисменореи, меноррагии, бесплодия, хронических головных болей, тревожных расстройств и нетрудоспособности, связанной с головной болью [38]. Распространенность эндометриоза среди пациенток с мигренью не зависела от наличия или отсутствия регулярных менструальных приступов, что подтверждается и в других работах [39].

В отличие от исследований других авторов, в нашей работе была впервые представлена комплексная оценка клинических, гинекологических и терапевтических характеристик пациенток с мигренью и проведен сравнительный анализ с разделением пациенток на группы с разными подтипами мигрени (ИММ, МАМ и НМ). Помимо обсервационного исследования анализ основывался на проспективных данных, полученных после длительного периода заполнения дневников пациентками. Полученные нами данные в целом согласуются с существующими на сегодняшний день представлениями о высокой степени ассоциации ММ и патологии репродуктивной сферы и вносят вклад в разрешение имеющихся на сегодняшний момент противоречий во взаимоотношениях между гинекологическими проблемами и головной болью у пациенток с мигренью.

В результате проведенного нами исследования было показано, что пациентки с мигренью характеризовались снижением трудоспособности, связанным с головной болью, значительным влиянием головной боли на жизнь, снижением качества жизни, плохим контролем над головной болью и высокой неудовлетворенностью лечением. Все эти показатели в наибольшей степени были изменены в группе пациенток с МАМ, по сравнению с другими исследованными группами.

Распространенность гинекологических заболеваний (ПМС, дисменореи, эндометриоза и миомы матки) была выше у пациенток с мигренью, по сравнению со здоровыми женщинами. Это согласуется с данными Ferrero S. и соавт. [37] и Tietjen G.E. и соавт. [38] и отличается от данных Martignoni E. и соавт. [33]. Эндометриоз и дисменорея во всех группах с мигренью отмечались с сопоставимой частотой. Миома матки в группах МАМ и НМ отмечалась с сопоставимой частотой, и чаще отмеча-

лась в группе МАМ, чем в группе ИММ. Симптомы ПМС отмечались чаще и были более выражены в группе МАМ, по сравнению с остальными группами исследования, что согласуется с данными Martignoni E. и соавт. [33] относительно большей интенсивности проявлений ПМС при ММ, но не подтверждается в исследованиях других авторов, выявивших большую частоту [35] и интенсивность [11] ПМС в группе ИММ, в сравнении с группой МАМ, что может быть связано с применением авторами недостаточно точно определенных в те годы диагностических критериев.

Наличие дисменореи в группе МАМ повышало дезадаптацию пациенток в межприступный период. Чем выше были количество и выраженность симптомов ПМС и чем чаще отмечался ПМС в группе МАМ, тем большее влияние это оказывало на качество жизни пациенток, дезадаптацию во время приступов и в межприступный период и на неудовлетворенность лечением мигрени, но не определяло частоту и интенсивность непосредственно цефалгических приступов. Схожие тенденции отмечаются в работе Facchinetti F. и соавт. [35], однако они не подтверждаются по данным Beckham J.C. и соавт. [34], что, по-видимому, связано с тем, что авторы оценивали влияние ПМС на характеристики всех типов головных болей, без подразделения их на формы. Чем чаще отмечался эндометриоз в группе ИММ, тем больше была неудовлетворенность лечением мигрени. Это согласуется с данными Tietjen G.E. и соавт. [38], показавшими, что у женщин с мигренью и эндометриозом отмечается высокая частота цефалгических приступов и сильное влияние головной боли на трудоспособность. Наличие миомы матки в группе МАМ ухудшало клиническое течение мигрени (повышало частоту возникновения сопутствующих симптомов и дезадаптацию во время приступов) и повышало вероятность возникновения плохого контроля над головной болью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе МАМ отмечались максимальная распространенность и выраженность гинекологических заболеваний и их максимальное влияние на все характеристики мигрени. Симптомы ПМС в группах ИММ и МАМ не оказывали прямого влияния на клинические характеристики приступов мигрени, однако в группе МАМ они ухудшали общее течение мигрени, состояние пациенток в межприступный период, а также отрицательно влияли на эффективность антимигренозной терапии. Принимая во внимание высокую распространенность сопутствующих гинекологических расстройств среди пациенток с ММ (особенно в группе МАМ), важно учитывать, что перименструальный период у этих женщин протекает тяжело не только из-за наличия дезадаптирующих головных болей, но и из-за присутствия симптомов ПМС, дисменореи, меноррагии, эндометриоза и миомы матки. При ведении и лечении пациенток с ММ следует учитывать наличие данных сопутствующих нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Табеева Г.Р. Профилактика мигрени Проблемы женского здоровья. 2008; 3(4): 49–55.
2. Табеева Г.Р. Головная боль. Женское здоровье. 2006; 5: 32–3.
3. Международная классификация головной боли, 2-е изд. Международное общество головной боли, 2003. Пер. Осиповой В.В., Вознесенской Т.Г. М.: Гедеон Рихтер, 2003: с. 253.
4. Headache Classification Committee of the International Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2004; 24, suppl 1: 1–160.
5. Hutchinson S., Peterlin B.L., Portenoy R.K. Menstrual migraine. Oxford: University Press. 2008, p. 178.
6. Martin V.T., Wernke S., Mandell K. et al. Symptoms of premenstrual syndrome and their association with migraine headache. Headache. 2006; 46(1): 125–37.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual syndrome. ACOG Pract Bull. 15. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.
8. Mortola J.K., Girton L., Beck I., Yen S.S.C. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: The calendar of premenstrual experiences. Obstet Gynecol. 1990; 76(2): 302–7.
9. Fragoso Y.D., Guidoni A.C.R., de Castro L.B.R. Characterization of headaches in the premenstrual tension syndrome. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2009; 67(1): 28–34.
10. MacGregor E.A., Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. Neurology. 2004; 63(2): 351–3.
11. Sundić A., Zidverc-Trajković J., Vujović S,. Sternić N. Perimenstrual headache: migraine without aura or premenstrual syndrome symptom? Vojnosanit Pregl. 2010; 67(12): 969–76.
12. Durham P.L., Vause C.V., Derosier F. et al. Changes in Salivary Prostaglandin Levels During Menstrual Migraine With Associated Dysmenorrhea. Headache. 2010; 50(5): 844–51.
13. Critchley H.O., Jones R.L., Lea R.G. et al. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(1): 240–8.

14. Jabbour H.N., Sales K.J. Prostaglandin receptor signaling and function in human endometrial pathology. Trends Endocrinol Metab. 2004; 15(8): 398–404.
15. Табеева Г.Р., Громова С.А. Эстрогены и мигрень. Неврологический журнал. 2009; 14 (9): 45–52.
16. Mohammadian P., Hummel T., Arora C., Carpenter T. Peripheral levels of inflammatory mediators in migraineurs during headache-free periods. Headache. 2001; 41(9): 867–72.
17. Nattero G., Allais G., De Lorenzo C. et al. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine. Headache.1989; 29(4): 233–8.
18. Sarchielli P., Alberti A., Codini M., Floridi A., Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. Cephalalgia. 2000; 20(10): 907–18.
19. Silberstein S.D., Merriam G.R. Estrogens, progestins, and headache. Neurology. 1991; 41(6): 786–93.
20. Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. Gynecol Endocrinol. 1989; 3: 71–94.
21. Chan W. Prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dysmenorrhoea. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1983; 23: 131–49.
22. MacGregor E.A. Menstrual migraine: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007; 33(1): 36–47.
23. Mannix L.K. Menstrual-related pain conditions: Dysmenorrhea and migraine. J Womens Health. 2008; 17(5): 879–91.
24. Tietjen G.E., Conway A., Utley C., et al. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. Headache. 2006; 46(3): 422–8.
25. Nappi G., Jensen R., Nappi R.E., et al. Diaries and calendars for migraine. A review. Cephalalgia. 2006; 26(8): 905–16.
26. Russell M.B., Rasmussen B.K., Brennum J. et al. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. Cephalalgia. 1992; 12(6): 369–74.
27. Табеева Г.Р., Громова С.А. Сравнительный анализ эффективности сумамигрена при менструальных и неменструальных приступах мигрени. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С. 2011; 7: 44–8.
28. Steiner T.J., Paemeleire K., Jensen R et al. European Headache Federation; Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide; World Health Organization. European principles of management of common headache disorders in primary care. J Headache Pain. 2007; 8, Suppl 1: S3–47.
29. Nachit-Ouinekh F., Dartigues J.F., Henry P. et al. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. Eur J Neurol. 2005; 12(3): 189–93.
30. Старикова Н.Л. Клинические особенности и патогенетические механизмы регуляции состояния тригеминальной ноцицептивной системы при мигрени. Дис... док. мед. наук. Пермь, 2011. С. 278–9.
31. Richard A., Henry P., Chazot G., et al. Quality of life and migraine. Validation of the QVM questionnaire in hospital consultation and in general medicine. Therapie. 1993; 48(2): 89–96.
32. Kimel M., Hsieh R., McCormack J. et al. Validation of the revised Patient Perception of Migraine Questionnaire (PPMQ-R): measuring satisfaction with acute migraine treatment in clinical trials. Cephalalgia. 2008; 28(5): 510–23.
33. Martignoni E., Sances G., Nappi G. Significance of hormonal changes in migraine and cluster headache. Gynecol Endocrinol. 1987; 1(3): 295–319.
34. Beckham J.C., Krug L.M., Penzien D.B. et al. The relationship of ovarian steroids, headache activity and menstrual distress: a pilot study with female migraineurs. Headache. 1992; 32: 292–7.
35. Facchinetti F., Neri I., Martignoni E. et al. The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome. Cephalalgia. 1993; 13(6): 422–5.
36. Martin V.T., Wernke S., Mandell K. et al. Symptoms of premenstrual syndrome and their association with migraine headache. Headache. 2006; 46(1): 125–37.
37. Ferrero S., Pretta S., Bertoldi S., et al. Increased frequency of migraine among women with endometriosis. Human Reproduction. 2004; 19(12): 2927–32.
38. Tietjen G.E., Bushnell C.D., Herial N.A., et al. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. Headache. 2007; 47(7): 1069–78.
39. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. Headache. 2004; 44(9): 865–72.

РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СТРЕССА У ЖЕНЩИН

В последние десятилетия обсуждается роль дефицита магния как запускающего фактора гипоксии и энергодефицита клеток и тканей, что лежит в основе нарушения адаптации и последующего развития психосоматических заболеваний и старения. ***Цель:*** *выявить уровень дефицита магния у пациенток разных возрастных групп, пребывающих в состоянии хронического стресса, разработать рекомендации по профилактике и коррекции выявленных нарушений.* ***Материал:*** *100 женщин в возрасте от 20 до 51 лет.* ***Методы:*** *клинико-неврологическое обследование с оценкой уровня психосоциального стресса, тревожности, выраженности вегетативной дисфункции, качества жизни; оценка содержания магния в биопсийном материале (волосы); оценка вариабельности ритма сердца в покое и при проведении активной ортостатической пробы. Исследование проводилось дважды: исходно и по окончании 2-месячного курса терапии магнийсодержащими препаратами (пидолат магния в дозе 1 амп. 3 раза в сутки в течение 2 недель с последующим переходом на прием цитрата магния в дозе 1 табл. 2 раза в сутки).* ***Результаты:*** *с учетом выявленной корреляционной связи показателей возраста и дефицита магния (r = –0,64, p = 0,039) и известных данных о физиологических изменениях кардиовегетативного баланса после 40 лет, был проведен сравнительный анализ групп женщин до 40 лет и старше, результаты которого показали, что у женщин старше 40 лет магниевый дефицит сопровождался более выраженными проявлениями дезадаптации по клинико-нейрофизиологическим показателям. На фоне терапии имела место положительная динамика показателей, более выраженная у лиц моложе 40 лет.* ***Заключение:*** *клинические проявлениями дезадаптации ассоциированы с дефицитом магния и усугубляются по мере старения организма женщины, что требует длительной (более 2 месяцев) коррекции дефицита магния.*

Ключевые слова: женщины, хронический эмоциональный стресс, дефицит магния, дезадаптация, вегетативная дисфункция, вариабельность ритма сердца, качество жизни, пидолат магния, цитрат магния.

In recent years, discusses the role of magnesium deficiency as the triggering factor hypoxia and energy deficit of cells and tissues, which is the basis of violation of adaptation and further development of psychosomatic diseases and aging. ***Objective:*** *To determine the level of magnesium deficiency in patients of different age groups who are in a state of chronic stress, to develop recommendations for the prevention and correction of violations.* ***Material:*** *100 women aged 20 to 51 years.* ***Methods:*** *The clinical and neurological examination with the assessment of the level of psychosocial stress, anxiety, severity of autonomic dysfunction, quality of life assessment of the content of magnesium in the biopsy material (hair), assessment of heart rate variability at rest and during active orthostatic test. The study was conducted twice: at baseline and after 2-month course of therapy magnesium-containing drugs (magnesium pidolate at 1 amp. 3 times a day for 2 weeks followed by a transition to receiving magnesium citrate at a dose of 1 t. 2 times a day).* ***Results:*** *Given the identified correlation parameters of age and magnesium deficiency (r = -0,64, p = 0,039) and the known data on physiological changes kardiovegetativnogo balance after 40 years, a comparative analysis of groups of women up to 40 years of age or older, the results of which showed that that women older than 40 years was accompanied by magnesium deficiency more pronounced manifestations of disadaptation by clinical and neurophysiological index. During the treatment, there was a positive dynamics was more pronounced in patients younger than 40 years. Conclusion: The clinical manifestations of disadaptation associated with magnesium deficiency and aggravated by the aging of the woman's body, which requires long-term (more than 2 months & x) correction of magnesium deficiency.*

Key words: women, chronic emotional stress, magnesium deficiency, disadaptation, autonomic dysfunction, heart rate variability, quality of life, pidolate magnesium, magnesium citrate.

Е.С.Акарачкова,
О.А.Шавловская,
С.В.Вершинина,
О.В.Котова,
И.В.Рябоконь
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Акарачкова Елена Сергеевна, *д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова*
Адрес: *119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1*
тел.: *(916) 336-07-98*
e-mail: *nevrorus@mail.ru*

Физиологический ответ на стресс – это универсальная форма общего адаптационного синдрома. В настоящее время стрессорный ответ рассматривается как аллостерический процесс[1], модулирующий активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к стрессу [1]. Нарушение вегетативного и гормонального баланса в условиях длительного влияния эмоциональных факторов, отрицательный характер стресса приводят к развитию негативных психологических и соматических последствий стресса [2].

В последние годы активно обсуждается роль Mg^{2+} в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при этом его дефицит приводит к увеличению транскрипции кортикотропин-рилизинг фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и повышению уровни АКТГ плазмы, что индуцирует развитие патологической тревоги при стрессе и клинически проявляется тревожным поведением и спектром соматовегетативных симптомов, таких как повышенная раздражительность, нарушения сна, желудоч-

[1] В основе аллостерического процесса лежит регуляция по принципу обратной связи.

но-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Эти проявления объясняются тем, что ионы Mg^{2+} являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов (рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат), возбуждаемых при стрессе (эмоциональном, физическом, химическом, в том числе и в результате гипоксии и ишемии клетки), а также контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca^{2+}, Na^{+}, K^{+}. Установлено, что на фоне терапии транквилизаторами и антидепрессантами индуцированная дефицитом магния гипервозбудимость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с клиническими проявлениями патологической тревоги регрессирует [3]. В ряде российских исследований также было продемонстрировано, что тревожные расстройства и вегетативная дисфункция ассоциированы с дефицитом магния [4].

Магний наряду с Ca^{2+}, Na^{+}, K^{+} относится к эссенциальным микроэлементам, определяющим жизнедеятельность организма в целом. Процессы синтеза энергии в митохондриях, формирования и выделения всех известных нейротрансмиттеров и нейропептидов, в том числе и медиаторов воспаления (субстанция Р и оксид азота – NO) контролируются соотношением Ca^{2+}/Mg^{2+}. Клеточный дефицит Mg^{2+} приводит к активации неспецифического кальций-зависимого воспалительного каскада независимо от патологического процесса. Это универсальный запускающий патогенетический механизм при болевых синдромах, сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, остеопорозе и др. [5, 6]. Интересными оказались исследования, продемонстрировавшие связь дефицита магния, возраста, старения и риска развития соматических заболеваний. Показано, что присутствие достаточного количества Mg^{2+} в организме является критическим фактором для нормального клеточного гомеостаза [7], что позволяет включать магнийсодержащие препараты в базовую терапию любого патологического процесса для модификации клеточного метаболизма.

Особое значение приобретает дефицит магния с позиции нарушений работы митохондрий и синтеза РНК и ДНК, концевые участки которых (теломеры) необходимы как для поддержания целостности генома, так и для сдерживания клеточного старения [8]. Установлено, что активность фермента теломеразы (добавляющей фрагменты ДНК) магнийзависима. Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов приводит к избыточной потере клетками внутриклеточного Mg^{2+}. На фоне дефицита магния и высокой катехоламиновой активности в результате дестабилизации ДНК нарушается ее репликация и транскрипция, что приводит к укорочению теломер, нарушению синтеза белка и функции митохондрий, и как следствие – старению и смерти клетки [9].

Все это в целом определяет актуальность изучения влияния уровня Mg^{2+} на процессы адаптации у людей в разные возрастные периоды.

Целью настоящего исследования явилось выявление дефицита магния у женщин, пребывающих в состоянии хронического стресса, а также разработка рекомендаций по профилактике и коррекции выявленных нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Работа выполнена в лаборатории патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. Исследование проходило на базе Лечебно-оздоровительного центра МИД УД РФ, в период с октября 2010 г. по март 2011 г.

Характеристика исследования

Открытое, нерандомизированное, проспективное.

Участники исследования

В исследование вошли 100 женщин в возрасте от 24 до 51 года, испытывающих хронический эмоциональный стресс и предъявляющих полисистемные соматовегетативные жалобы в сочетании с эмоциональной лабильностью.

В исследование не включали женщин, имеющих текущее органическое неврологическое заболевание, острые или хронические соматические заболевания в стадии обострения, актуальное эндогенное психическое заболевание, а также реактивную депрессию по данным заключения врача-психиатра, принимающих психотропные препараты в течение 14 дней, предшествующих исследованию, а также беременных и лактирующих женщин.

Методы обследования

1. Клинико-неврологическое обследование (общеклинический и неврологический осмотры, рутинное параклиническое и инструментальное обследование, которое включало общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, флюорография органов грудной клетки, электроэнцефалографическое исследование).

2. Анкетное тестирование: оценка уровня тревожности – тест Спилбергера (адаптированный Ю.Л. Ханиным) [10], уровня психосоциального стресса – Шкала жизненных событий Холмса–Рея [11], опросник для выявления признаков вегетативных изменений [12], опросник качества жизни SF-36 с оценкой интегральных показателей физического и психического компонентов здоровья [13].

3. Исследование содержания магния в биопсийном материале (волосы) проводили методом атомно-абсорбционной спектрометрии с атомизацией в пламени на приборе «Квант-АФА» (Россия), нормы содержания магния 34–200 мк/кг [14].

4. Спектральный анализ вариабельности ритма сердца в покое (состоянии расслабленного бодрствования) и последующей активной ортостатической пробы в течение 5 минут. В спектре, полученном при анализе коротких 5-минутных записей R–R интервалов, оценивали общую мощность спектра (мс^2), относительную дисперсию (процент-ный вклад колебаний в общую вариабельность ритма сердца, принимаемую за 100%) трех главных спектральных компонентов волновой структуры сердечного ритма (VLF, %; LF, %; HF, %), а также индекс симпато-парасимпатических отношений LF/HF [15, 16].

Медикаментозное вмешательство

Терапия магнийсодержащими препаратами по схеме: питьевой раствор пидолата магния в дозе 1 ампула во время еды 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем прием внутрь цитрата магния в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки в течение 6 недель. Общая продолжительность терапии 8 недель магне в 6

Статистический анализ

Проводился с помощью пакета программ STATISTICA v.6.0 for Windows, количественные данные представлены в формате M ± стандартное отклонение. Сравнение двух независимых выборок количественных показателей проводилось с помощью U критерия Манна–Уитни, сравнение групп по качественному бинарному признаку – критерия χ^2, по точному критерию Фишера в случае, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы меньше или равна 5, по критерию χ^2 с поправкой Йетса; оценка динамики лечения – по критерию Вилкоксона. Для выявления и оценки взаимосвязей показателей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости (p) ⩽ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Всего обследовано 100 женщин в возрасте от 20 до 51 года, средний возраст составил 37,3 ± 4,4 года. Большинство пациенток предъявляли жалобы на: раздражительность (89%), повышенную утомляемость (84%), нарушения сна (88%), повышенную потливость при волнении (52%), ухудшение самочувствия при смене погоды (55%), ощущения частого сердцебиения и перебоев в работе сердца (52%), головные боли по типу напряжения (72%), склонность к запорам (62%), у половины имели место жалобы на учащенное дыхание и «чувство нехватки воздуха» при волнении (50%).

При исследовании биопсийного материала (волос) пациенток было выявлено, что дефицит магния имел место у 60%, так как средний уровень содержания магния составил 30,7 ± 6,6 (у здоровых лиц нижняя граница нормы содержания магния в волосах составляет 34 мг/кг [5]). Корреляционный анализ показателей уровня магния и возраста выявил достоверную отрицательную связь ($r = -0{,}64$, $p = 0{,}039$). Этот факт в сочетании с известными данными о возраст-зависимой динамике кардиовегетативной регуляции до и после 40 лет [15, 16] послужили основанием для выделения двух групп пациенток: в первую вошли пациентки моложе 40 лет ($n = 60$, средний возраст 28,6 ± 5,4 лет), во вторую – старше 40 лет ($n = 40$, средний возраст 47,3 ± 2,9 лет). Дальнейший анализ проводился с учетом возраста пациенток.

Сравнительный анализ показал, что женщины обеих групп предъявляли сходные жалобы (*табл. 1*). Однако у женщин моложе 40 лет достоверно чаще встречались жалобы на повышенную потливость и головные боли по типу напряжения. Женщины старше 40 лет достоверно чаще отмечали нарушения сна, а также дискомфорт со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Дефицит магния выявлялся одинаково часто у пациенток разных возрастных групп, достоверных различий между группами по средним показателям содержания Mg^{2+} в волосах пациенток не выявлено.

У пациенток обеих групп выявлен повышенный уровень стресса, однако в группе женщин моложе 40 лет он был значительно более выражен по сравнению с более старшим возрастом. При этом стоит отметить, что по уровню вегетативной дисфункции и тревоги группы не различались, выраженность последней была умеренной.

Вегетативная регуляция была изменена в обеих группах (*табл. 2*), что проявлялась в виде угне-

Таблица 1

Динамика клинических показателей и уровня магния при проведении терапии магнийсодержащими препаратами у пациенток разных возрастных групп

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n = 60)		Группа 2 старше 40 лет (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Возраст, годы	28,6 ± 5,4		47,3 ± 2,9*	
Жалобы				
Повышенная раздражительность, абс. (%)	54 (90)	12 (20)**	35 (88)	5 (13)**
Повышенная утомляемость, снижение работоспособности, абс. (%)	48 (80)	6 (10)**	36 (90)	4 (10)**
Нарушения сна, абс. (%)	48 (80)	12 (20)**	40 (100)*	5 (13)**
Повышенная потливость, абс. (%)	36 (60)	24 (40)**	16 (40)*	20 (50)
Ухудшение самочувствия при смене погоды, абс. (%)	30 (50)	6 (10)**	25 (63)	10 (25)**
Учащенное дыхание, чувство «нехватки» воздуха, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	20 (50)	4 (10)**
Ощущения частого «сердцебиения», перебоев в работе сердца, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	32 (80)*	16 (40)*,**
Головные боли по типу напряжения, абс. (%)	48 (80)	24 (40)**	24 (60)*	8 (20)*,**
Склонность к запорам, абс.(%)	30 (50)	12 (20)**	32 (80)*	20 (50)*,**
Психосоциальный стресс, баллы (норма до 80 баллов)	160 ± 84	–	102 ± 38*	–
Вегетативный опросник, баллы (норма до 15 баллов)	34,5 ± 14,4	13,4 ± 6,1**	36,9 ± 8,1	14,8 ± 8,3**
Тревога, баллы (норма до 40 баллов)	41,6 ± 13,2	37,3 ± 11	40,5 ± 7,1	36,5 ± 13,4
Mg^{2+}, мкг/кг (норма от 34 мкг/кг)	31,0 ± 7,2	38,8 ± 6,3**	30,3 ± 5,8	39,3 ± 4,6**
Дефицит Mg^{2+}, абс.(%)	36 (60%)	11 (18%)**	25 (63%)	5 (13%)**

Примечание. Наличие достоверного различия ($p < 0,05$) * – с показателями женщин моложе 40 лет, ** – с показателями до лечения.

тения сегментарных механизмов регуляции, особенно парасимпатического звена (HF, %), и преобладании надсегментарных эрготропных влияний (VLF, %) на фоне редуцированной общей мощности спектра. Изменения были более выраженными у лиц старшей возрастной группы.

Моделирование острого стресса (активная ортостатическая проба) у женщин моложе 40 лет характеризовалось отсутствием сегментарных симпатических изменений, имело место только косвенное повышение симпатических влияний (снижение общей мощности спектра), на фоне снижения парасимпатических влияний (HF, %) возрастал индекс LF/HF. В группе женщин старше 40 лет, напротив, достоверных изменений не выявлено.

Анализ показателей качества жизни (по опроснику SF-36) показал, что физический компонент качества жизни был достоверно ниже в старшей возрастной группе по сравнению с более молодыми женщинами. По уровню психического компонента здоровья группы не различались.

Корреляционный анализ выявил наличие связей показателя содержания магния в волосах с возрастом ($r = -0,64$; $p = 0,039$), уровнем вегетативной дисфункции ($r = 0,54$; $p = 0,002$), индексом LF/HF ($r = 0,39$; $p = 0,046$), физическим компонентом здоровья ($r = 0,51$; $p = 0,028$) и психическим компонентом здоровья ($r = 0,48$; $p = 0,005$).

Таким образом, у пациенток обеих групп с установленным дефицитом магния имело место состояние неудовлетворительной адаптации в виде ригидности сегментарных вегетативных влияний при предъявлении нагрузочного ортостатического теста. Особенно это было выражено у пациенток старше 40 лет, что проявлялось в частоте жалоб, выраженности вегетативной дизрегуляции, высоком уровне стресса и низком качестве жизни, особенно его физического компонента. Все это требовало коррекции дефицита магния и сопряженных с ним соматовегетативных изменений.

При проведении курсового лечения имело место достоверное повышение уровня магния в

Таблица 2

Показатели спектрального анализа вариабельности ритма сердца в покое, при активной ортостатической пробе и их изменение при проведении терапии у женщин разного возраста

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n = 60)		Группа 2 старше 40 лет (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Показатели спектрального анализа вариабельности сердца в покое				
Общая мощность спектра, мс^2 (норма 3974 ± 2332 мс^2)	1953 ± 1034	2122 ± 1904**	895 ± 693*	1402 ± 1020*,**
VLF, % (норма 20–30%)	46	43	57*	61*
LF, % (норма 20–30%)	37	31	30	22
HF, % (норма 40–60%)	17	26	13	17
LF/HF, усл.ед. (норма до 2,0 усл.ед.)	2,8 ± 1,8	1,6 ± 1,2**	2,8 1,2	1,3 0,9**
Показатели спектрального анализа вариабельности сердца в активной ортопробе				
Общая мощность спектра, мс^2 (норма 2000 ± 1489 мс^2)	1098 ± 1113***	1045 ± 486***	752 ± 613	1105 ± 674
VLF, % (норма 20–30%)	50	47	56	54
LF, % (норма 50–60%)	40	43***	32	36***
HF, % (норма 10–20%)	10	10***	12	10
LF/HF, усл.ед. (3–6 усл.ед.)	4,2 ± 3,5***	3,7 ± 2,9***	3,7 ± 2,1***	3,3 ± 4,1***

Примечание. Наличие достоверного различия ($p < 0,05$) * – с показателями женщин моложе 40 лет. ** – с показателями до лечения, *** – показателей в ортопробе по сравнению с исследованием в положении лежа внутри группы.

обеих группах, при этом достоверных различий между группами не выявлено, также отмечено достоверное уменьшение числа больных с дефицитом магния (*табл. 1*).

Наблюдалась положительная динамика клинических проявлений (*табл. 1*): у пациенток обеих групп достоверно уменьшилась представленность жалоб на повышенную раздражительность, утомляемость потливость, нарушения сна, женщины стали лучше переносить смену погодных условий, значительно реже беспокоили «чувство нехватки воздуха» и учащенное дыхание. Отмечено также достоверное уменьшение представленности жалоб на головные боли, при сохранении их у 40% женщин моложе 40 лет и у 20% среди женщин старше 40 лет ($p < 0,05$). В то же время у женщин старше 40 лет частота жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта снизилась, но все же оставалась выше, чем у молодых женщин (40% и 50% против 20% и 20% соответственно, $p < 0,05$). В обеих группах достоверно снизилась выраженность вегетативной дисфункции по «Вопроснику для выявления признаков вегетативной дисфункции» и тревожности по «Тесту Спилбергера», показатели которых не различались как между группами, так и от показателей нормы.

У пациенток моложе 40 лет терапия магнийсодержащими препаратами способствовала нормализации вегетативного тонуса (*табл. 2*) с усилением парасимпатических влияний в покое и активацией сегменатарных симпатических влияний при предъявлении острого стресса (хотя и избыточной, что требует корректировки путем тренировки вегетативной нервной системы и повышения адаптационных возможностей). В группе женщин старше 40 лет также имела место положительная динамика от лечения в виде: нарастания парасимпатикотонии в покое, уменьшения ригидности регуляции сердечного ритма при ортостазе, преобладания сегментарных влияний. Все эти изменения нашли отражение в улучшении показателей физического и психического компонентов здоровья исследуемых групп женщин (*табл. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Систематическая неудовлетворенность результатами социальной деятельности, неуверенность и безысходность в решении поставленных задач, сдерживание эмоциональных проявлений, обусловленное социальными нормами поведения, нередко приводят к тому, что современный человек часто и длительно пребывает в состоянии стресса, испытывает отсутствие душевного покоя и эмоционального равновесия, проявляющиеся сниженной стрессоустойчивостью и нарушениями адаптации к любым изменениям внешней и внутренней среды. Дефицит магния может наблю-

Таблица 3

Показатели качества жизни (SF 36) у женщин разного возраста и их изменения под влиянием терапии

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n = 60)		Группа 2 старше 40 лет (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физический компонент здоровья, баллы	42,1 ± 6,8	52,6 ± 4,2**	36,5 ± 5,6*	49,3 ± 6,8**
Психический компонент здоровья, баллы	29,6 ± 8,3	52,4 ± 7,4**	28,2 ± 5,4	48,8 ± 6,7**

Примечание. Наличие достоверного различия ($p < 0,05$) * – с показателями женщин моложе 40 лет, ** – с показателями до лечения.

даться у женщин, живущих в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности и проявляется в психическом выгорании [17]. Выгорание, в свою очередь, можно приравнять к дистрессу (тревога, депрессия, враждебность, гнев) в его крайнем проявлении и к третьей стадии общего синдрома адаптации – стадии истощения. Выгорание - не просто результат стресса, а следствие неуправляемого стресса. К его основным симптомам относятся: 1. усталость, утомление, истощение после активной профессиональной деятельности; 2. психосоматические проблемы (колебания артериального давления, головные боли, заболевания пищеварительной и сердечнососудистой систем, неврологические расстройства, бессонница и другие проявления психовегетативного синдрома); 3. отрицательная настроенность к выполняемой деятельности; 4. агрессивные тенденции (гнев и раздражительность по отношению к коллегам); 5. функциональное, негативное отношение к себе; 6. тревожные состояния, пессимистическая настроенность. В последние годы в литеатуре имеются указания на способность магния увеличивать устойчивость организма к стрессу [5,14]. В связи с этим применение магнийсодержащих препаратов открывает

Между нами, мамами

Беременность — очень важный и ответственный этап в жизни каждой женщины. Особенно когда это первая беременность. Я помню, сколько у меня было вопросов и сомнений, и как хотелось с кем-то поделиться. Сегодня нам на помощь пришли многочисленные форумы, но порой в них можно «утонуть», так и не найдя ответа на свой вопрос. Поэтому я хотела бы поделиться с вами несколькими полезными советами.

Отпускное настроение

Можно ли беременным ездить на море? Хорошая новость: плавание полезно для беременных, но в жарких странах нам нужно быть благоразумными и избегать солнца с 11 утра до 4 часов дня. Можно сидеть в тени или устраивать себе сиесту. Что касается вида транспорта, которым можно путешествовать, то лучше проконсультироваться с врачом-гинекологом. Он подскажет, можно ли летать самолетом или безопаснее выбрать поезд.

Массажные хитрости

Во время беременности часто отекают ноги и устает спина. От этих неудобств хорошо помогает массаж, но его нужно делать с особой осторожностью. Можно записаться на массаж шейно-воротниковой зоны, лимфодренажный массаж ног, гидромассаж (в обход живота и поясницы) или массаж стоп. Однако нужно предварительно проконсультироваться с врачом-гинекологом и выбрать хорошего массажиста, специализирующегося на массаже во время беременности.

Спокойной ночи, ноги

Многие беременные, в том числе и я, сталкиваются с неожиданной проблемой: при засыпании у них появляются беспокойство и судороги в ногах. Скорее всего, это связано с недостатком магния — важного элемента, принимающего участие в передаче нервных импульсов и многих других химических процессов в организме. В этом случае, готовясь к беременности, полезно включить в рацион продукты, богатые магнием, и попросить врача-гинеколога подобрать препарат для восполнения недостатка магния.

Магне B_6® форте

Оригинальный французский препарат Магне B_6® форте — помощник для будущих мам. Он помогает устранить дефицит магния — важнейшего элемента, необходимого для правильного формирования плаценты и развития плода. Его особая формула легко усваивается и хорошо переносится[1]. Посоветуйтесь с вашим врачом-гинекологом, и он поможет вам определить курс приема.

[1]Громова О. А., Магний и пиридоксин: основы знаний, М., Прото Тип, 2006, 234 с.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721–14–00, факс: (495) 721–14–11. www.sanofi-aventis.ru. RU.MGP.12.12.02

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

новые перспективы метаболической терапии у пациентов с нарушением адаптационных возможностей и синдрома вегетативной дистонии в условиях хронического стресса [17, 18].

В проведенном исследовании дефицит магния, выявленный у большинства пациенток в состоянии хронического стресса, сопровождался симптомами дезадаптации. Однако современные зарубежные и российские исследования свидетельствуют о негативном влиянии как дефицита магния, так и низкого его содержания [3, 14]. Это позволило предположить, что у меньшей части пациенток наличие клинических проявлений стресса при отсутствии дефицита магния в абсолютных величинах может свидетельствовать об истощении механизмов адаптации на фоне субкомпенсированого дефицита микроэлемента.

В данных условиях в качестве профилактического и терапевтического средства возможно применение комбинированных форм биоорганическихсолей магния (пидолата и цитрата) с пиридоксином, определенное соотношение которых повышает взаимную биодоступность и приводит к стабилизации клеточных мембран, способствует накоплению АТФ в нервных клетках, активизации энергетического, пластического и электролитного видов обмена, приводя к редукции клинических проявлений нарушенной адаптации при стрессе [5, 17].

Известно, что пидолат магния в сочетании с пиридоксином (Магне В6 питьевой раствор) быстрее всего повышает уровень магния в крови, а цитрат магния является наиболее предпочтительной биоорганической солью, биоусвоение которой повышается на 40–50% в присутствии пиридоксина (Магне В6 форте), что является оптимальным при длительном применении. Высокая биоусвояемость – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов, включая участие цитрата как центрального субстрата цикла Кребса («цитратного цикла»), взаимодействие с белками-транспортерами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния. Хорошая биодоступность цитрата магния способствует нормализации баланса водной и минеральной фракции мочи, а также уменьшению в ней кристаллообразования, а высокая растворимость и слабощелочная реакция приводят к ощелачиванию крови и, как следствие, – мочи, суставной и других жидкостей организма, нормализуют кислотно-щелочное равновесие, тем самым предотвращая камнеообразование в почках, желчевыводящих протоках, слюнных железах и т.д. В отличие от неорганических солей, цитрат магния не вызывает поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и характеризуется гораздо лучшей переносимостью. Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению Mg^{2+} при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния [5, 18].

Используя опыт предыдущих исследователей [5, 17], была выбрана оригинальная схема, при которой на первом этапе в течение 2 недель пациентки получали Магне В6 питьевой раствор, а в последующие 6 недель терапии – Магне В6 форте. Результатом проведенного нами лечения явилось улучшение клинического состояния пациенток, улучшение качества жизни и нормализация вегетативной дисфункции, что свидетельствует о повышении приспособительных (адаптационных) возможностей и возвращении организму нарушенного равновесия со средой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить связь между дефицитом магния и другими клиническими проявлениями дезадаптациии у пациенток разных возрастных групп, пребывающих в состоянии хронического стресса, и предположить, что: 1. уровень магния и его дефицит в организме влияет на формирование клинико-физиологических проявлений дезадаптации; 2. восполнение магниевого дефицита у пациенток в любом возрасте оказывает положительный эффект на состояние нервной и сердечно-сосудистой системы, которая в свою очередь является индикатором функциональных резервов организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. McEwen B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1032: 1–7.
2. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. Eur J Intern Med. 2012; 23(4): 295–301.
3. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A. et al. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation:

modulation by therapeutic drug treatment. Neuropharmacology. 2012; 62(1): 304–12.
4. Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 48 с.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. Трудный пациент. 2010; 8: 35–8.
6. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev. 2012; 70(3): 153–64.
7. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and aging. Curr Pharm Des. 2010; 16(7): 832–9.
8. Zhang M.L., Tong X.J., Fu X.H. et al. Yeast telomerase subunit Est1p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation. Nat Struct Mol Biol. 2010; 17(2): 202–9.
9. Rowe W.J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life Clin Interv Aging. 2012; 7: 51–4.
10. Ханин Л.Ю. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л., 1976. 40 с.
11. Лихтерман Л.Б. Время и пациенты. Записки невропатолога. Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1985. 158 с.
12. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 1998. 752 с.
13. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Medical Care. 1992; 30: 473-483 [Рус. версия SF-36 / МЦИКЖ, Спб; 1998]
14. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Обучающие программы ЮНЕСКО. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
15. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Иван. ГМА, 2002: 290 с.
16. Task Force of European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use Circulation. 1996; 93(5): 1043–65.
17. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(5): 56–9.
18. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.М. Сперанского. 2011; 6: 30–34.

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЖЕЛУДКЕ И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ У ЖЕНЩИН ПРИ РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения развиваются в результате пептического повреждения слизистой оболочки на фоне ее глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции: секреции бикарбоната, муцина, пролиферации эпителия, также этому могут способствовать и другие факторы агрессии, такие как дуодено-гастральный желчный рефлюкс и гастропарез. У женщин острые эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки встретились чаще при повторном инфаркте миокарда. Больные женщины с ИБС: инфарктом миокарда, кардиосклерозом, на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета входят в группу риска по развитию желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных острыми эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Это говорит о необходимости дальнейшего изучения и разработки методов ранней диагностики, профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений.

Ключевые слова: острые гастродуоденальные эрозивно-язвенные поражения, женщины, ишемическая болезнь сердца, повторный инфаркт миокарда.

Acute erosive and ulcerative gastroduodenal lesions develop as a result of peptic mucosal injury in her deep ischemia with inhibition of mechanisms gastroprotektsii: secretion of bicarbonate, mucin, epithelial proliferation, just as it can contribute to aggression and other factors, such as the duodeno-gastric bile reflux and gastroparesis . Acute erosions and ulcers of the stomach and duodenum in women more often met with repeated myocardial infarction. Women with coronary artery disease (myocardial infarction, cardio on the background of hypertension and diabetes mellitus) are at risk for gastrointestinal bleeding caused by acute erosions and ulcers of the stomach and duodenum. This suggests the need for further study and development of methods for early diagnosis, prevention and treatment of acute erosive and ulcerative gastroduodenal lesions.

Key words: acute gastroduodenal erosive and ulcerative lesions, women, coronary heart disease, recurrent myocardial infarction.

Е.Е.Хохлова, О.В.Зайратьянц, Л.Б.Тарасова, Э.Н.Лаврова, Ю.А.Шепелева
Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра патологической анатомии

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Хохлова Екатерина Евгеньевна, *к.м.н., доцент кафедры патологической анотомии МГМСУ им. А.И. Евдокимива*
Адрес: *127473, Москва, ул. Делегатская, 20*
Тел: *(499) 366-23-26*
e-mail: *sb_search@mail.ru*

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания уже долгое время являются лидирующей причиной смертности во всем мире и в России в частности. Приоритет по-прежнему принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС). Среди осложнений и непосредственных причин смерти все чаще отмечаются острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны (ОЭГП) и обусловленные ими желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Трудность диагностики этих осложнений состоит в отсутствии типичной и выраженной клинической картины (46–58%), в бессимптомном течении (30–90%) и преобладании симптомов основного заболевания (25–42%). В большинстве случаев диагноз устанавливается уже при развитии тяжелого ЖКК или обнаруживается на вскрытии. Летальность при консервативном лечении желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных ОЭГП, составляет 36–80%, при оперативном – 24–44% [1].

Цель – выявление частоты и особенностей острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны по патолого-анатомическим данным у пациентов с ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выявления частоты и особенностей ОЭГП у больных с ИБС изучено 4684 протоколов патолого-анатомических вскрытий в многопрофильных стационарах г. Москвы за 7 лет. Для выявления морфологических особенностей и морфогенеза ОЭГП был специально изучен материал (желудок и двенадцатиперстная кишка) от 200 патолого-анатомических вскрытий (из них 100 – с ОГЭП – основная группа и 100 – без ОЭГП – группа сравнения). Критерии отбора материала исследования были те же, что указаны для медико-статистического исследования. Из общего числа изученных протоколов случаи с инфарктом миокарда составили 32%, с кардиосклерозом – 20%. Соотношение мужчин и

женщин в отобранных наблюдениях было 1 : 1,73, средний возраст всех исследуемых 69,3 ± 4,8 лет.

В материал исследования не вошли случаи с сочетанными и фоновыми заболеваниями, которые могли быть самостоятельными причинами развития ОЭГП: с хирургической патологией органов пищеварения, хронической алкогольной интоксикацией, хроническим гастритом, онкологическими и инфекционно-аллергическими заболеваниями, почечной недостаточностью, кахексией, с известным анамнезом приема лекарственных препаратов, вызывающих ОЭГП. А также исключены наблюдения с указаниями в историях болезни о применении лекарственных средств из группы блокаторов протонной помпы (омепразол и т. д.), поскольку известна высокая эффективность профилактики и лечения ими ОЭГП.

Фоновыми заболеваниями для женщин и мужчин с ИБС являлась в подавляющем большинстве случаев артериальная гипертензия – 72%. Сахарный диабет 2-го типа выступал в качестве фонового заболевания в 4% случаев, а сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа – в 24% наблюдений.

Статистический анализ проводили с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения MS Office Excel и Statistica 6.0. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных данных оказалось, что у женщин, так же как и у мужчин, острые эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки встречались при первичном инфаркте миокарда в 16,0 ± 1,25% случаев, при повторном – в 19,1 ± 1,7% наблюдений. В случаях диагностирования крупноочагового постинфарктного кардиосклероза ОЭГП встретились в 11,0 ± 0,62%. Наиболее выраженные морфологические изменения в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки были у больных с повторным инфарктом миокарда. При этом язвенные дефекты имели множественный характер, доходили в диаметре до 1,5 см. Отмечалось венозное полнокровие, нередко с тромбозом в дне язвенного дефекта, явления дистрофии и некроза слизистой. Сочетание атрофических процессов (атрофического гастрита) у женщин пожилого возраста еще больше способствовало развитию ишемии и микроциркуляторных изменений. Подобные изменения в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишке отмечались в большей степени при повторном инфаркте миокарда.

ЖКК наблюдались при первичном инфаркте в 10,3 ± 1,17% случаев, при повторном – в 11,6 ± 1,0%, при крупноочаговом постинфарктном кардиосклерозе – в 7,2 ± 0,42%. В целом, ЖКК осложняют ОЭГП при ИБС в 60,7–65,4% случаев.

Частота смертельных ЖКК при ОЭГП по данным анализа протоколов вскрытий составляет 1–3%. Статистически достоверно она выше, по сравнению с другой терапевтической патологией, при первичном и повторном инфаркте миокарда (2,2 ± 0,04% и 3,0 ± 0,06%) и постинфарктном кардиосклерозе 1,8 ± 0,06%. Таким образом, прежде всего, инфаркт миокарда, особенно повторный, и, в меньшей степени, крупноочаговый кардиосклероз с явлениями хронической сердечной недостаточности, можно отнести к группе риска по развитию ОЭГП и ЖКК.

Оказалось, что в 0,97 ± 0,56% случаев желудочно-кишечные кровотечения, связанные с ОЭГП, предшествовали развитию или обострению заболеваний из групп ИБС, причем для инфаркта миокарда этот показатель составил 1,3 ± 0,35%. Полученные данные подтверждают положение о важной роли ишемии и анемии в патогенезе обострения ИБС и, прежде всего, развития инфаркта миокарда.

По локализации ОЭГП преобладали поражения желудка, реже встретилось изолированное поражение двенадцатиперстной кишки. В желудке при ИБС чаще поражалось тело в области малой кривизны (52 ± 1,3%), реже антральный (27 ± 1,5%) и фундальный (21 ± 0,7%) отделы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез ОЭГП у больных с ИБС до конца не ясен. Механизм их развития при обострении ИБС в целом отражает известный патогенез стрессового поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что ОЭГП развиваются в результате пептического повреждения слизистой оболочки на фоне ее глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции: секреции бикарбоната, муцина, пролиферации эпителия. У части больных, особенно при длительной иммобилизации, развитию ОЭГП могут способствовать и другие факторы агрессии, такие, как дуоденогастральный желчный рефлюкс и гастропарез [2]. У больных, перенесших оперативное вмешательство, в развитии ОПГС также нельзя исключить влияние гипопротеинемии, анемии, резорбции эндотоксинов. Многие исследователи настаивают на необходимости рассматривать ОЭГП как острое, ассоциированное с гиперацидностью повреждение гастродуоденальной слизистой, при котором первичным

этиологическим фактором является тяжелое основное заболевание. Оно приводит к гипотонии, ишемии слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, которая в свою очередь вызывает обратную диффузию H^+, ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток эпителия, результирующие в повреждение целостности слизистой оболочки.

Предполагают, что между хеликобактериозом как вялотекущей хронической инфекцией и поражением коронарных сосудов существует фундаментальная этиологическая и патогенетическая связь в аспекте инфекционной теории атеросклероза. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты ряда исследований, в которых показано, что у умерших от инфаркта миокарда больных с язвенной болезнью желудка, обструкция левой коронарной артерии встречалась в 5 раз чаще. При ИБС антитела к HP (*Helicobacter pylori*) определяются достоверно чаще, чем в контрольной по полу и возрасту группе; больные с ИБС и низким коэффициентом риска ее развития оказались достоверно чаще инфицированы цитотоксичными штаммами HP (62% против 40%, $p < 0{,}004$); хеликобактерный гастрит у больных с высокой экспрессией аллели гена B2, кодирующего синтез фибриногена, приводит к увеличению концентрации фибриногена в плазме в случае развития инфаркта миокарда; у больных с ИБС, инфицированных HP и *Cl. pneumonia,* через 6 месяцев после деконтаминации возбудителей происходит достоверное и стойкое уменьшение концентрации фибриногена [3]. Существует также множество гипотез о механизмах влияния HP на атерогенез и развитие ИБС: агрессивные штаммы HP, поддерживающие активный гастрит, вероятно, стимулируют атерогенез через длительно циркулирующие медиаторы воспаления: цитокины, ФНО-α, С-реактивный белок; активный хеликобактерный гастрит является источником сенсибилизации циркулирующих лимфоцитов к эндотелию и атеросклеротическим бляшкам сосудов; хеликобактерный гастрит приводит к уменьшению всасывания кобаламина и сопутствующей гипергомоцистеинемии, потенцирующей развитие ИБС. Инфицированность HP терапевтических больных с различными острыми заболеваниями в странах Европы превышает среднюю для соответствующего возраста, составляет 38–67% и не зависит от возраста, основного заболевания и тяжести болезни. Таким образом, с эволюционной точки зрения хеликобактериоз, возможно, является дополнительным фактором риска развития атеросклероза и ИБС [4]. С клинической точки зрения большое значение имеет то, что хеликобактериоз играет важную роль в развитии язвенной болезни желудка и является важнейшим этиологическим фактором атрофии слизистой желудка, резко увеличивающей риск развития ОЭГП и ЖКК у больных с инфарктом миокарда и другими заболеваниями из группы ИБС. В частности, наиболее часто встречающаяся атрофия слизистой антрального отдела желудка увеличивает риск образования дуоденальной язвы более чем в 10 раз [5].

Также важен в патогенезе ОЭГП у больных с обострением ИБС длительный прием препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК). Согласно последним исследованиям, длительный прием низких (до 100 мг в сутки) доз АСК в 2–3 раза увеличивает риск ЖКК. Даже доза, равная 10 мг в сутки при длительном назначении способна привести к изъязвлению слизистой оболочки желудка. Из этого следует, что уменьшение резистентности слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне терапии АСК потенциально угрожает любому пациенту с ИБС [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, женщины и мужчины старше 60 лет с ИБС, и особенно повторным инфарктом миокарда, входят в группу риска по развитию острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки и тяжелых ЖКК. Это диктует необходимость дальнейшего клинико-морфологического изучения этих случаев, разработки методов их ранней диагностики, а также профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.В., Гурьянов В.А., Мартынов А.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Consilium Medicum. 2005; 7(6): 464–71.
2. Зайратьянц О.В., Колобов С.В., Попутчикова Е.А. Морфологические особенности острых эрозий и язв желудка у больных инфарктом миокарда при лечении препаратом «Лосек». Морфологические ведомости. 2002; 3: 80–2.
3. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с острым коронарным синдромом. Лечащий врач. 2006; 1: 66–70.
4. Malik S., Vaccarino V. Outcomes of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in women. Prog Cardiovasc Dis. 2004; 47(1): 58–71.
5. Spirt M.J. Stresses-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin Ther. 2004; 26(2): 197–213.
6. Herlitz J., Holm J., Peterson M., et al. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. Eur. Heart J. 2004; 25(3): 232–9.

«ЖЕНСКИЙ ВОПРОС» В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Одной из нерешенных проблем в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда является высокая смертность женщин по сравнению с мужчинами. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных с ОИМ обосновано ранней активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и непосредственной связью этого процесса с прогрессированием постинфарктной сердечной недостаточности. Сочетание в ИАПФ зофеноприле антиоксидантной активности, которая обеспечивается наличием SH-группы, и высокой липофильности позволяет корригировать оксидативный стресс, а следовательно, и дисфункцию эндотелия. Дисфункция же эндотелия является одним из основных патофизиологических механизмов прогрессирования практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и острого коронарного синдрома. Доказательная база, позволившая включить и в Европейские, и в Российские рекомендации зофеноприл как ИАПФ у больных с острым инфарктом миокарда основана на результатах изучения его клинической эффективности в серии исследований SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation – долгосрочная оценка выживаемости при инфаркте миокарда). Этот многолетний проект включил в себя пять исследований. В исследовании SMILE – IV, результаты которого были опубликованы в 2012 г., решались проблемы взаимодействия ИАПФ и ацетилсалициловой кислоты. Было показано, что в течение 12 месяцев двойной слепой рандомизированной терапии число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо число госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний составило 128 в группе рамиприла (n = 351; 37%) и 105 в группе зофеноприла (n = 365; 29%). Лечение зофеноприлом ассоциировалось со статистически значимым (p = 0,028) снижением частоты комбинированной конечной точки (одногодичная частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам) на 30% (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,51–0,96).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, женщины, ИАПФ, зофеноприл, дисфункция эндотелия.

One of the unsolved problems in the treatment of patients with acute myocardial infarction is the high mortality rate of women compared with men. The use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in patients with AMI justified the early activation of the renin «angiotensin» aldosterone system and the direct connection of this process with the progression of post-infarction heart failure. The combination of an ACE inhibitor zofenopril – antioxidant activity, which is provided by the presence of SH groups, and high lipophilicity allows you to adjust the oxidative stress and endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is one of the mechanisms underlying pathophysiological progression of virtually all cardio – vascular diseases, including acute coronary syndrome. The evidence base that allowed to include in the European and Russian recommendations zofenopril as an ACE inhibitor, which is used in patients with acute myocardial infarction, based on the studies of its clinical efficacy in a series of studies SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation – long-term assessment of survival after myocardial infarction). This project included the five studies. In a study of SMILE – IV (results published in 2012), addressed the problem of interaction of ACE inhibitors and acetylsalicylic acid. It has been shown that within 12 months of a randomized, double-blind therapy, deaths from cardiovascular causes or the number of hospital admissions for heart and vascular diseases was 128 in the ramipril group (n = 351, 37%) and 105 in the zofenopril group (n = 365, 29%). Zofenopril treatment was associated with a statistically significant (p = 0,028) reduction in the incidence of combined end point (one-year incidence of death from cardiovascular causes or hospitalization for cardiovascular reasons) by 30% (OR 0.70, 95% CI 0,51-0,96).

Key words: myocardial infarction, women, ACE inhibitors, zofenopril, endothelial dysfunction.

Е.В.Привалова
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Привалова Елена Витальевна
д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ ГБОУ им. И.М. Сеченова
Адрес: *119992, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1*
Тел.: *(499) 248-73-12*
e-mail: *ev_privalova@mail.ru*

Лечение больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) остается одной из актуальных проблем современной кардиологии. Разработанные и внедренные в широкую клиническую практику рекомендации по ведению больных с этой патологией, тем не менее, не позволяют преодолеть неудовлетворительную выживаемость и частую раннюю инвалидизацию пациентов. Одной из нерешенных проблем в лечении пациентов с ОИМ является высокая смертность женщин по сравнению с мужчинами. Причем этот разрыв особенно выражен среди пациенток в возрасте 45–65 лет [1] (*рис. 1*).

Причины подобных гендерных различий являются предметом обсуждения, однако, хорошо известно, что приблизительно у 41% женщин с ОИМ не наблюдается классического симптомокомплекса, характерного для этой патологии. Отсутствие типичного болевого синдрома приводит к поздней диа-гностике, а, следовательно, и запоздалому лечению. Как результат – достоверно более высокая госпитальная смертность [2]. Следовательно, оптимизация терапии с учетом гендерных особенностей течения заболевания является пока обсуждаемой, но нерешенной проблемой.

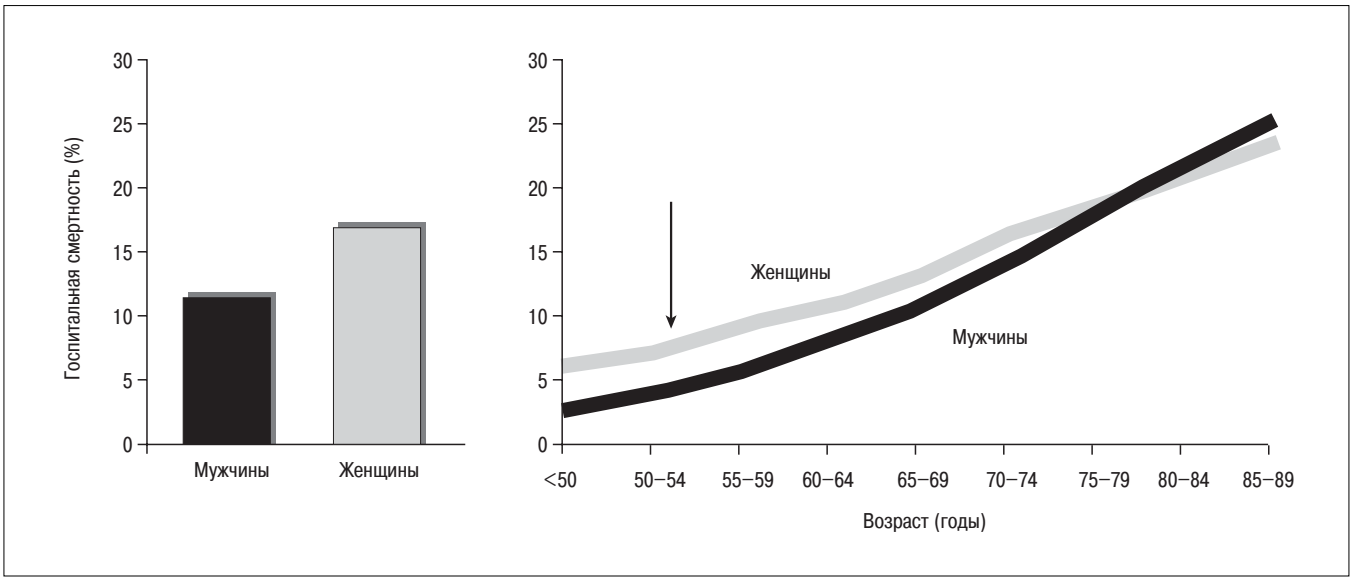

Рисунок 1. Смертность от ОИМ у мужчин и женщин

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных с ОИМ обосновано ранней активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и непосредственной связью этого процесса с прогрессированием постинфарктной сердечной недостаточности. Было доказано, что применение ИАПФ у больных с фракцией выброса ниже 40% ассоциировано с достоверным снижением 30-дневной смертности [3]. Согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение больных ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ», 2007 г., с первых суток заболевания возможно применение только 3 ИАПФ: каптоприла, лизиноприла и зофеноприла.

Как известно, 90% компонентов РААС находится в тканях сердца, почек, центральной нервной системы, в сосудах [4]. Таким образом, защита органов-мишеней от негативных последствий активации РААС может осуществляться только при значительном сродстве ИАПФ к тканевым компонентам РААС, что определяется степенью липофильности препарата. Поэтому, степень липофильности – важнейшая характеристика для любого препарата из этого класса. Так, на основании сравнения коэффициентов распределения в среде октанол-вода при pH 7 различных ингибиторов АПФ (зофеноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, трандалаприл, эналаприл, каптоприл, лизиноприл) было показано, что зофеноприл обладает беспрецедентно высокой липофильностью, коэффициент – 35, в то время как аналогичный коэффициент у каптоприла – всего 0,04, а у лизиноприла – <0,001. То есть лизиноприл является гидрофильным препаратом [5, 6]. Гидрофильный препарат способен блокировать плазменные (растворенные) компоненты РААС и те рецепторы, которые находятся «по эту сторону» клеточных мембран. Липофильный же препарат блокирует как растворенные в плазме компоненты РААС, так и те, что находятся с обеих сторон клеточной мембраны. То есть, липофильный препарат, легко проникая через клеточные мембраны, «растворяется» в тканях, оказывая максимальное воздействие на них.

В сравнительных исследованиях зофеноприл показал, что по силе и длительности ингибирования АПФ он значительно превосходит такие ИАПФ, как каптоприл, лизиноприл, эналаприл и другие. Причем это превосходство сохраняется на протяжении всех суток и наиболее ярко выражено спустя 24 ч [7]. Таким образом, высокая степень липофильности зофеноприла обеспечивает активное и продолжительное ингибирование АПФ на периферии и в сердце, причем в последнем наблюдается ингибирование 70–90% АПФ в тканях всех отделов [8–10].

С наличием у зофеноприла SH-группы связана в первую очередь антиоксидантная активность, и, как следствие этого – антиишемическое действие. Подавление оксидативного стресса может играть ключевую роль в коррекции дисфункции эндотелия, лежащей в основе ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях.

Таким образом, сочетание в зофеноприле антиоксидантной активности, которая обеспечивается наличием SH-группы, и высокой липофильности позволяет корригировать оксидативный стресс, а следовательно, и дисфункцию эндотелия. Дисфункция же эндотелия является одним из основных патофизиологических механизмов прогрессирова-

ния практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и острого коронарного синдрома. Подобные плейотропные свойства зофиноприла должны учитываться при его назначении больным ОИМ. Известно, что у 30–40% молодых женщин развитие ОИМ не связано со стенозирующим атеросклерозом, а обусловлено прогрессирующей дисфункцией эндотелия, формированием множества эрозий и вторичного их тромбоза. Поэтому применение ИАПФ с выраженными тканевыми эффектами, обеспечивающими ингибирование сердечного АПФ, обладающего свойствами корригировать нарушение функции эндотелия, может оказаться очень перспективным.

Зофеноприл, согласно рекомендациям, является препаратом выбора при лечении больных с ОИМ и назначается в первые сутки заболевания. Доказательная база, позволившая включить в Европейские и в Российские рекомендации зофеноприл для лечения больных с ОИМ, основана на результатах изучения его клинической эффективности в серии исследований SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation – долгосрочная оценка выживаемости при инфаркте миокарда). Этот многолетний проект включил в себя пять исследований: пилотное исследование после тромболитической терапии в сравнении с обычной (без тромболитической терапии) терапией; SMILE I – самый большой по численности проект у больных ОИМ без тромболитической терапии; SMILE II – оценка безопасности в сравнении с лизиноприлом (оценка риска развития гипотонии); SMILE III – после ОИМ и тромболитической терапии – риск развития ишемических событий и SMILE IV – только что завершившееся исследование по сравнению зофеноприла с рамиприлом на фоне сопутствующей терапии аспирином [11–15].

В результате проведения исследования SMILE I была подтверждена гипотеза о том, что кратковременный прием зофеноприла улучшает долгосрочный прогноз у больных ИМ за счет снижения частоты основных сердечно-сосудистых событий. К концу 6-й недели наблюдения в группе, принимавшей зофеноприл, отмечалось достоверное снижение комбинированного показателя относительного риска развития смерти и тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 34% (95% доверительный интервал – ДИ 8–54%, $p = 0{,}018$). Это означает, что выбранная терапевтическая стратегия позволяет предотвратить 35 смертей и развития тяжелой ХСН на 1000 пролеченных пациентов. Можно предположить, что подобное улучшение прогноза больных ИМ объясняется не только влиянием ИАПФ на процесс ремоделирования миокарда, а также дополнительными плейотропными свойствами зофеноприла (коррекция дисфункции эндотелия, антиоксидантное, антиишемическое, антиатеросклеротическое действие, эффективное блокирование миокардиального АПФ и т.д.). И даже спустя 20 лет – специальный анализ, проведенный в 2006 г. (через 20 лет после начала исследования) показал, что если тогда (в 1986 г.), в начале исследования, больным «повезло» и они попали в группу активной терапии зофеноприлом, их прогноз оказался достоверно лучше и риск смерти был ниже на 65% [12].

В исследовании SMILE II был оценен профиль безопасности применения зофеноприла по сравнению с лизиноприлом, в связи с чем оценивалась частота развития связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (САД<90 мм рт. ст.). После 6-недельного периода наблюдения было установлено, что использование зофеноприла обеспечивает более высокий профиль безопасности у больных с ИМ по сравнению с лизиноприлом. Так, частота развития тяжелой гипотензии в группе зофеноприла была ниже, чем в группе лизиноприла и составила 6,7% против 9,8% ($p = 0{,}048$) [13].

По результатам этих исследований зофеноприл вошел в Российские Рекомендации «Диагностика и лечение больных ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ» 2007 г.

Учитывая плейотропные свойства зофеноприла в исследовании SMILE III ISCHEMIA была проверена гипотеза о значении кардиопротективных и противоишемических эффектов этого препарата у больных, перенесших ОИМ, с сохраненной функцией левого желудочка. В результате проведенного исследования было показано, что через 6 месяцев терапии зокардисом у пациентов с ОИМ в 2–2,5 раза уменьшилась частота ишемических событий и потребность в оперативных вмешательствах на сердце (АКШ). После завершения исследования SMILE-ISCHEMIA, европейские эксперты стали рекомендовать зофеноприл в качестве кардиопротективного, антиишемического средства у пациентов с ИБС с АГ и без нее. Для больных ИБС без гипертензии: 7,5 мг х 2 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу до 30 мг х 2 раза в сутки (до максимально переносимой). Интервал увеличения дозы – 4 недели. В случае возникновения гипотонии – вернуться к предыдущей дозе. У пациентов с ИБС с артериальной гипертензией стартовая доза зокардиса выше: 15 мг х 1 раз в сутки, титруя до 30 мг х 1 раз в сутки (60 мг – максимальная доза) [14].

В исследовании SMILE-IV решались проблемы взаимодействия ИАПФ и ацетилсалициловой кис-

лоты (АСК). Вплоть до настоящего времени остается открытым вопрос о возможном нежелательном совместном действии АСК и ИАПФ, приводящем к снижению выживаемости кардиологических больных [16–20]. Результаты ряда мета-анализов позволяют предположить, что взаимодействие этих двух препаратов носит антагонистический характер и приводит к ослаблению положительного влияния ИАПФ на заболеваемость и смертность. Однако имеющиеся результаты исследований, оценивающих взаимодействие АСК и ИАПФ, вызывают определенную долю сомнения, так как эти исследования чаще всего носили ретроспективный характер, или в них не учитывался фармакологический профиль исследуемых лекарственных средств [21–25]. Оценка влияния АСК на эффекты ИАПФ имеет большое значение для больных ОИМ, поскольку назначение ИАПФ и АСК показано этим больным, особенно, если у них есть признаки ХСН. В ранее проведенных исследованиях было отмечено (HOPE/HOPE – II), что именно сочетание этих классов препаратов приводит к снижению положительных эффектов рами-прила у пациентов, принимавших АСК, по сравнению с теми, у кого в программе терапии его не было (RR = 0,85 против RR = 0,62) [25]. Предполагается, что снижение активности ИАПФ опосредовано угнетением НПВП синтеза вазоактивных простагландинов [21]. Таким образом, задачей этого исследования было оценить, насколько различные ИАПФ отличаются друг от друга по степени взаимодействия с АСК у постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ.

Это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование IIIb фазы, выполненное в параллельных группах, проводилось в 79 центрах, находящихся в 8 странах Европы, включая и Россию. В исследование были включены 900 пациентов с ОИМ и ФВ ЛЖ < 45%. Был рандомизирован 771 пациент, 716 из которых получали терапию. В течение 12 месяцев проводилась терапия: зофеноприлом (30 мг) + АСК (100 мг) (n = 389 пациентов) или рамиприлом (5 мг) + АСК (100 мг) (n = 382 пациента) [15].

В исследование включались больные с ОИМ и успешной реперфузией миокарда (эндоваскулярные процедуры/тромболизис) и наличием одного из двух критериев:

а) клиническими признаками СН (класс по Killip > 1, функциональный класс NYHA > I, сочетание III тона сердца, влажных хрипов в легких и венозного застоя в легких по данным рентгенографии) или

б) эхокардиографическими признаками систолической дисфункции левого желудочка (ФВ ЛЖ < 45%).

Конечными точками этого исследования были:

Первичная: одногодичная частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, и **вторичные:** частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам; динамика показателей ФВЛЖ; плазменные уровни NT-proBNP* и уровни АД; тяжелая гипотензия; нарушения функции почек; общая частота развития не сердечно-сосудистых нежелательных явлений.

В первый и второй дни пациенты получали 7,5 мг зофеноприла два раза в сутки, а также 100 мг АСК однократно вечером. В третий и четвертый дни доза зофеноприла удваивалась (15 мг два раза в сутки), но доза АСК оставалась прежней. В пятый день больные рандомизировались (1:1, с использованием единого компьютерного листа рандомизации) в отношении 12-месячной двойной слепой терапии зофеноприлом (30 мг два раза в сутки) и АСК (100 мг один раз в сутки), либо рамиприлом (5 мг два раза в сутки) и АСК (100 мг один раз в сутки). Пациенты обследовались при включении в исследование (первый клинический визит), при рандомизации (второй визит, через 5 дней после включения), а также спустя 1, 6 и 12 месяцев (третий, четвертый и пятый клинический визиты соответственно).

Основные результаты этого исследования были опубликованы в 2012 г. Было показано, что в течение 12 месяцев двойной слепой рандомизированной терапии число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо число госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний составило 128 в группе рамиприла (n = 351; 37%) и 105 в группе зофеноприла (n = 365; 29%). Лечение зофеноприлом ассоциировалось со статистически значимым (p = 0,028) снижением частоты комбинированной конечной точки на 30% (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,51–0,96). Этот показатель существенно не изменился после стандартизации (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,49–0,95; p = 0,024).

Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам у больных, принимавших зофено-прил (88/365, 24%), была на 35% ниже, чем у пациентов из группы рамиприла (117/351, 33%). Это различие было статистически значимым (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,46–0,88; p = 0,006). Стандартизованное ОШ составило 0,65 (95% ДИ 0,46–0,91; p = 0,0112). Таким образом результаты этого исследования показали, что зофеноприл достоверно эффективнее, чем рамиприл, в отношении снижения годичного риска смерти либо госпитализации. По-видимому, разли-

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики исследуемых групп больных

Признаки	Группа зофеноприла (*n* = 365)	Группа рамиприла (*n* = 351)
Средний возраст, лет	61 ± 11	61 ± 11
мужчины	268 (73%)	276 (79%)
женщины	97 (27%)	75 (21%)
Средний ИМТ, кг/м^2	28 ± 4	28 ± 4
Сахарный диабет	68 (19%)	63 (18%)
Леченная гиперхолестеринемия	68 (19%)	72 (21%)
Леченная гипертензия	237 (65%)	200 (57%)
Фибрилляция предсердий	7 (2%)	2 (1%)
Окклюзионное поражение периферических артерий	17 (5%)	18 (5%)
Стенокардия	140 (39%)	123 (35%)
ЧТКА в анамнезе	26 (7%)	13 (4%)
АКШ в анамнезе	6 (2%)	6 (2%)
Застойная сердечная недостаточность	24 (7%)	25 (7%)
Класс по Killip I	116 (31%)	120 (34%
Класс по Killip II–IV	249 (69%)	231 (66%)
Эндоваскулярная процедура на этапе включения	115 (32%)	109 (31%)
Тромболизис на этапе включения	141 (39%)	134 (38%)
Средняя СКФ, мл/мин	85 ± 32	89 ± 34
NT-proBNP, пг/мл	1118 (448–2514)	1114 (521–2342)
Средняя ФВЛЖ, %	42 ± 8	43 ± 7
ФВЛЖ < 40%	151 (41%)	111 (32%)
Среднее САД, мм рт.ст.	139 ± 24	140 ± 24
Среднее ДАД, мм рт.ст.	83 ± 14	83 ± 13
Среднее ЧСС, уд/мин	81 ± 17	79 ± 16

Примечания. Данные представлены как абс. число (%), либо как среднее ± стандартное отклонение, для BNP – как медиана (25–75 процентиль). АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная по формуле Cocrroft-Gault), ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений.

чия в эффективности различных представителей класса ИАПФ в сочетании с АСК обусловлены их фармакологическими особенностями. На основании ранее проведенных экспериментальных исследований можно предположить, что сульфгидрильные ИАПФ (каптоприл, зофеноприл) обладают способностью сохранять кардио- и вазопротективные эффекты в присутствии ингибиторов циклооксигеназы [9, 12]. В целом в проекте SMILE (5 исследований), который включил в себя около 4 000 пациентов, наблюдалось снижение уровня сердечно-сосудистых событий на 29–30% [14].

Таким образом, понимая, что ИАПФ улучшают прогноз больных с ИБС и положительный эффект очевиден уже на ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с их определёнными класс-специфическими свойствами, мы должны дифференцированно подходить к выбору препарата внутри этого класса. Так, для больных ОИМ, учитывая имеющиеся результаты проекта SMILE, выбор зофеноприла обусловлен доказанным более выраженным положительным эффектом, что связано с наличием у него уникальных гемодинамических, метаболических и антиишемических свойств. Такие его показанные в экспериментальных исследованиях свойства, как выраженное антиоксидантное действие, обусловленные наличием SH-группы в структуре молекулы препарата; высокая степень проникновения в сердечную мышцу, благодаря высокой липофильности; антиишемический эффект и протективное действие на эндотелий; быстрое наступление антигипертензивного действия для больных с артериальной гипертензией и истинный контроль за уровнем АД в течение 24 ч после однократ-

ного приема; клинически доказанное снижение летальности и сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного острого инфаркта миокарда при благоприятном профиле переносимости. Результаты последнего исследования к этим плейотропным свойствам зофеноприла добавили еще уникальный механизм его взаимодействия с АСК, который может способствовать еще большему улучшению прогноза постинфарктных больных с ХСН и ДЛЖ.

А что же женщины, особенно молодые женщины, с ОИМ? К сожалению, доказательная медицина не дает прямых ответов на интересующие нас вопросы. Однако если учесть, с одной стороны, что эндотелиальная дисфункция играет огромную роль в развитии ОИМ у этой категории пациентов, а с другой стороны, имеющиеся у нас рекомендации с необходимостью назначения им одного из трех ИАПФ – каптоприл, лизиноприл и зофеноприл, можно с чистой совестью рекомендовать отдавать предпочтение зофеноприлу. Этот выбор будет оправдан наличием доказанных его плейотропных свойств, которые в полной мере подтвердились в проекте SMILE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vaccarino V., Parsons L., Every N.R., et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med. 1999; 341(4): 217–25.
2. Canto J.G., Rogers W.J., Goldberg R.J. et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. JAMA. 2012;307(8): 813–22.
3. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival. Collaborative Group. Lancet. 1995; 345 (8951): 669–85.
4. Dzau V.J., Bernstein K., Celergjer D. Working Group on Tissue angiotensin converting enzyme. International Society of cardiovascular pharmacotherapy. Cardiovasc Drug Therapy. 2002; 16(2): 149–60.
5. Ranadive S.A., Che A.X., Serajuddin A.T.M. Relative Lipophilicities and Structure-Pharmacological Concide-rations of various Angiotensin-converting Enzyme (ACE) inhibitors. Pharmaceutical Res. 1992; 9 (11): 1480–6.
6. Cleophas T.J., Marun R., Van der Wall E.E. et al. Properties of ACE inhibitor zofenopril . Perfusion 2002; 15: 38–43.
7. Sun Y., Mendelsohn A.O. Angiotensin-converting enzyme inhibition in heart, kidney and serum ex vivo after administration of zophenopril, captopril and lisinopril. J Cardiovasc Pharmacol. 1991; 18 (4): 478–86.
8. Cushman D.W., Wang F.L., Fung W.C. et al. Comparison in vitro, ex vivo and in vivo oft he actions of seven structurally diverse inhibitors of Angiotensin-converting Enzyme (ACE). Br J Clin Pharmacol. 1989; 28 Suppl 2: 115S–130S.
9. Cushman D.W., Wang F.L., Fung W.C. Differetiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. Am. J. Hypertension. 1989; 2(4): 294–306.
10. ACE inhibitor Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Circulation. 1998; 97(22): 2202–12.
11. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B., Survival of myocardial infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study investigators. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med. 1995; 332(1): 80–5.
12. Borghi C., Ambrosioni E., Survival of Myocardial infarction Long-term Evaluation – 2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results oft he Survival of Myocardial infarction long-term Evaluation – 2 (SMILE-2) study. Am Heart J. 2003; 145(1): 80–7.
13. Borghi C., Ambrosioni E. on behalf oft the SMILE Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial infarction Long-term Evaluation (SMILE) ISCHEMIA. Am Heart J. 2007; 153(3): 445.e7-14.
14. Борджи К., Амбросиони Е., Ново С. Сравнение терапии зофеноприлом и рамиприлом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда: результаты Европейского многоцентрового рандомизированного, двойного слепого исследования в параллельных группах (SMILE-4). Российский кардиологический журнал. 2012; 96(4): 5–12.
15. Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M. et al. ACE inhibitors Collaborative Group. Effect of long-term treatment with angiotensin-converting inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet. 2002; 360(9339): 1037–43.
16. Olson R.L. Combined aspirin/ACE inhibitor treatment for CHF. Ann Pharmacother. 2001; 35(12): 1653–8.
17. Cleland J.G. Is aspirin «the weakest link» in cardiovascular prophilaxis? The surprising lack of evidence supporting the use of aspirin in for cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2002; 44(4): 275–92.
18. Stys T., Lawson W.E., Smaldone G.C., Stys A. Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure? Arch Intern Med. 2000; 160(10): 1409–13.
19. Harjai K.J., Solis S., Prasad A., Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. Int J Cardiol. 2003; 88(2-3): 207–14.

20. Mahe I., Meune C., Diemer M. et al. Interactions between aspirin and ACE inhibitors in patients with heart failure. Drug Saf. 2001; 24(3): 167–82.
21. Przklenk K., Kloner R.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. Am. Heart J. 1991; 121(5): 1319–30.
22. Ehring T., Baumgart D., Krajcar M. et al. Attenuation of myocardial stunning by ACE inhibitor ramipril through a signal cascade of bradykinin and prostaglandins but not nitric oxide. Circulation. 1994; 90(3): 1368–85.
23. Jin Z.Q., Chen X. Pretreatment with ramiprilat induces cardioprotection against free radical injury in guinea-pig isolated heart: involvement of bradykinin, protein kinase C and prostaglandins. Clin. Exp Pharmacol Physiol. 2000; 27(4): 257–62.
24. Zhu B.Q., Seivers R.E., Browne A.E. et al. Comparitive effects of aspirin with ACE inhibitor of angiotensin receptor blocker on myocardial infarction and vascular function. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2003; 4(1): 31–7.
25. Bosch J., Lonn E., Pogue J. et al. HOPE/HOPE TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results oft he HOPE Study extention. Circulation. 2005; 112 (9): 1339–46.

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)

7701876688 (ИНН получателя платежа)
40702810900000007311 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 044525716

Номер корр./счет банка получателя платежа 30101810100000000716

«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)

7701876688 (ИНН получателя платежа)
40702810900000007311 1 (номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) (наименование банка получателя платежа) БИК 044525716

Номер корр./счет банка получателя платежа 30101810100000000716

«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

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ

Статья посвящена современному состоянию проблемы внутрипеченочного холестаза беременных. Представлен обзор литературы и собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее возможность терапии и благоприятного исхода беременности у пациентки с рецидивирующим холестазом беременности. Данные большинства исследований свидетельствуют о высоком риске развития неблагоприятных исходов беременности у пациенток с внутрипеченочном холестазом беременности. Своевременная постановка диагноза, раннее начало терапии и динамический контроль за состоянием матери и плода могут позволить выносить беременность и родить здорового жизнеспособного ребенка. Наиболее эффективными в нормализации биохимических показателей и уменьшения кожного зуда у матери, а также в улучшении прогноза для плода являются препараты урсодеоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: патология печени, беременность, внутрипеченочный холестаз беременных, кожный зуд, желчные кислоты, урсодеоксихолевая кислота, нарушение транспорта желчных кислот.

The article reflects the current state of the problem of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Also provides an overview of the literature and their own clinical observations, showing the possibility of therapy and a favorable outcome of pregnancy in a patient with recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. Most studies indicate a high risk of adverse pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Timely diagnosis, early treatment and the dynamic monitoring of the health of the mother and the fetus may allow patients to make pregnancy and give birth to healthy viable child. The most effective drugs in the normalization of biochemical parameters and reduction of pruritus in the mother, as well as in improving the prognosis for the fetus are drugs ursodeoxycholic acid.

Key words: liver disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, pruritus, bile acid, ursodeoxycholic acid, impaired bile acid transport.

Ю.Б.Успенская[1], Н.В.Гончаренко[2]
ГБОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
[1] НИО Женского здоровья Научно-исследовательского центра
[2] Отделение патологии беременных №2 клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Успенская Юлия Борисовна,
к.м.н., ведущий научный сотрудник НИО Женского здоровья Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова
Адрес: *Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1*
тел.: *(499) 248-65-94*
e-mail: *jusp@mail.ru*

Беременность является предрасполагающим фактором к развитию некоторых патологических состояний печени. Вместе с тем диагностика и определение тактики ведения у беременных с этими заболеваниями часто вызывают определенные сложности в связи ограничением диагностических возможностей, особенностями клинических проявлений и узким спектром разрешенных лекарственных средств в этот период.

Наиболее распространенным и изученным заболеванием печени, ассоциированным с беременностью является внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). ВХБ – это холестатическое заболевание, характеризующееся кожным зудом, повышением в крови уровня аминотрансфераз и желчных кислот, возникающее во II или III триместрах беременности, и спонтанным исчезновением симптомов и лабораторных признаков в течение 2–3 недель после родов.

Этиология и патогенез

В основе ВХБ лежит врожденная конституциональная неполноценность транспортных систем печени, обуславливающая развитие необычной холестатической реакции на высокие концентрации продуцируемых во время беременности эстрогенов и прогестерона. В пользу роли гормональных факторов свидетельствуют рецидивы кожного зуда при повторных беременностях и при приеме эстроген-содержащих препаратов, более частое его возникновение при многоплодных беременностях и исчезновение через несколько суток после рождения ребенка в связи с возвратом к норме уровня плацентарных гормонов. Половые гормоны и их метаболиты нарушают функцию печеночных белков-транспортеров и подавляют захват желчных кислот (ЖК) из крови и их перенос из гепатоцита в желчный каналец. Холестаз беременных часто носит семейный характер и развивается у близких родственников по женской линии. Помимо этого ВХБ является одним из

самых распространенных наследственных холестатических заболеваний печени. У членов семьи беременных, больных холестазом, антигены тканевой совместимости HLA B8 и HLA Bw 16 обнаруживают чаще, чем в популяции.

Накопленные к настоящему моменту данные молекулярно-генетических исследований указывают на определяющую роль мутаций генов, кодирующих мембранные транспортные протеины в развитии нарушений гепато-билиарного транспорта под воздействием эстрогенов. Развитие холестаза во время беременности связывают со снижением активности АТФ-зависимых транспортных печеночных белков каналикулярной мембраны ABCB11 (BSEP) и ABCB4 (MD3), участвующих в переносе ЖК и фосфолипидов на фоне высоких концентраций плацентарных гормонов. Мутации в переносчике фосфолипидов ABCB4 (MDR3), который участвует в транспорте фосфолипидов в желчь, выявляются у 15% пациенток с ВХБ. Идентифицировано около 10 различных гетерозиготных мутаций гена MDR3, и любая из них потенциально может приводить к нарушению транспортной функции белка-переносчика фосфолипидов [1–4]. Мутации MDR3 также ассоциированы с наследственными хроническими холестатическими заболеваниями печени: прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 3 типа и желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [5, 6], а мутации генов ABCB11 (BSEP) – с развитием семейного прогрессирующего внутрипеченочного холестаза 2 типа и доброкачественного рецидивирующего холестаза 2 типа. В связи с этим при обследовании пациенток с предполагаемым ВХБ следует обращать особое внимание на наличие в личном и семейном анамнезе ВХБ, ЖКБ и холестаза при приеме оральных контрацептивов. Описаны полиморфизм и других протеинов каналикулярной мембраны, ассоциированных с развитием ВХБ (например, ABCC2) [7], некоторые варианты которого увеличивают вероятность развития холестаза беременных в 4 раза.

В недавних исследованиях были обнаружены механизмы холестатичекого влияния прогестерона и его метаболитов. Избыточные концентрации метаболитов прогестерона оказывают инактивирующее влияние на фарнезоидные ядерные Х рецепторы, играющие ключевую роль в регуляции экспрессии генов метаболизма и транспорта желчных кислот в гепатоцитах. Одним из таких сульфатированных метаболитов прогестерона является эпиаллопрегненалона сульфат, ингибирующий эффект которого на фарнезоидные ядерные Х рецепторы (FXR) приводит к уменьшению транспорта желчных кислот и секреции фактора роста фибробластов-19 (FGF-19), участвующего в гомеостазе ЖК [8]. Помимо этого, в недавнем исследовании Van Mil и соавт. продемонстрировано участие функциональной вариабельности самих ядерных фарнезоидных Х-рецепторов FXR(NR1H4), в развитии ВХБ [9].

Определенная роль в развитии ВХБ принадлежит экзогенным факторам. К ним относятся сезонные колебания заболеваемости – более высокая в зимнее время года и алиментарные факторы – недостаток селена в рационе. Селен является кофактором антиоксидантных ферментов печени, однако его роль в регуляции секреции желчи пока не ясна [10].

Эпидемиология

Данные о распространенности ВХБ варьируют в различных географических районах и этнических группах. Наиболее высокими эти показатели были отмечены в 70-х годах прошлого века в племенах Чили (16–27%), Боливии (13,8%). В скандинавских странах распространенность ВХБ составляет 2%, в Индии и Пакистане 1,24–1,46%, в Западной Европе, Канаде и России – 0,1–0,2% [11, 12, 13].

Клинические проявления

Наиболее часто ВХБ возникает в третьем триместре беременности, когда уровень половых гормонов достигает своего максимума. Так, продукция прогестерона к концу беременности возрастает в 20–40 раз, а концентрация эстрогенов может увеличиваться в 1000 раз [14]. Вместе с тем в последние годы все чаще наблюдается более ранняя манифестация холестаза беременных: во втором и даже в первом триместрах беременности. Эта тенденция прослеживается в группе пациенток с наступлением беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий и после индукции овуляции. По-видимому, это может быть связано как с более высоким уровнем эндогенных половых гормонов в первой половине беременности в результате их повышенной продукции под влиянием индукторов суперовуляции и на фоне более частых многоплодных беременностей, так и за счет экзогенных гормонов (эстрогенов и прогестинов), широко назначаемых этой категории беременных.

Ведущими патогенетическими механизмами, лежащими в основе клинических проявлений холестаза, являются избыточное поступление элементов желчи в кровь, уменьшение или отсутствие желчи в кишечнике, воздействие компонентов

желчи на печеночные клетки и канальцы. Наиболее характерным клиническим проявлением является кожный зуд, часто выраженный, мучительный, опережающий появление желтухи. Кожный зуд преимущественно локализован на ладонях и стопах, усиливается в ночное время, что может приводить к нарушениям сна и астенизации. Желтуха возникает 20% случаев и присоединяется через 1–4 недели после появления зуда, неинтенсивная, и сопровождается потемнением мочи, осветлением кала. При наличии желтухи может наблюдаться стеаторея. Выраженная желтуха может сопровождаться слабостью, быстрой утомляемостью, диспепсией. Размеры печени остаются в пределах нормы.

Лабораторная диагностика

Свойственные нормально протекающей беременности физиологически повышенные уровни половых гормонов определяют изменения некоторых лабораторных показателей. Среди биохимических показателей отмечается двух-трехкратное повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), продукция которой в плаценте значительно возрастает во второй половине беременности. Плацентарная фракция ЩФ в конце беременности составляет около 50% от общего уровня ЩФ сыворотки крови. В третьем триместре беременности отмечается повышение уровней холестерина, триглицеридов, факторов свертывания крови. С другой стороны отмечается снижение уровня гемоглобина, альбумина, общего белка, антитромбина III и мочевой кислоты. Не изменяются уровни трансаминаз, билирубина, показатель протромбинового времени. Маркерами холестаза являются повышение уровней γ-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, прямого билирубина. Однако часто даже на фоне выраженных клинических проявлений холестаза беременных данные показатели могут оставаться в пределах нормальных значений. В связи с этим наиболее чувствительным лабораторным тестом ВХБ признано определение уровня желчных кислот. При ВХБ отмечается увеличение ЖК выше 10 мкмоль/л, которое может превышать нормальные показатели в 200 раз с изменением соотношения холевая/хенодезоксихолевая кислота более чем в 1,5 раза. Активность аминотрансфераз значительно не повышается, но может увеличиваться в 2–10 раз. Стеаторея нарушает всасывание в кишечнике жирорастворимых витаминов, в особенности, витамина К, что проявляется снижением протромбина и увеличением протромбинового времени. Биопсия печени для постановки диагноза не является необходимой, гистологические признаки неспецифичны.

Дифференциальная диагностика

Диагностика ВХБ не вызывает больших затруднений, особенно при рецидивирующем характере заболевания и семейном анамнезе холестаза. Тем не менее, в случаях, когда холестаз возникает впервые, при постановке диагноза необходимо исключить целый ряд заболеваний. При наличии изолированного зуда в отсутствие биохимических маркеров холестаза следует исключать кожные заболевания, аллергические реакции и гематологические заболевания. ВХБ с повышением маркеров заболеваний печени следует дифференцировать в первом триместре с поражением печени при неукротимой рвоте беременных, в третьем триместре – с острой жировой дистрофией печени, HELLP – синдромом (синдром, характеризующийся Hemolysis-гемолизом, Elevated Liver enzyme levels-повышением печеночных ферментов и Low Platelet count-снижением числа тромбоцитов.), преэклампсией. Во всех триместрах – с гепатитами вирусной, токсической, алкогольной и лекарственной этиологии. Обтурационная желтуха при ЖКБ исключается на основании клинической картины и инструментально-лабораторного обследования. Наибольшая сложность в дифференциальной диагностике может возникнуть при дебюте хронических холестатических заболеваний печени во время беременности. Часто диагноз первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита можно поставить только после родов при длительном отсутствии регресса клинических и лабораторных показателей холестаза [15].

Прогноз

Прогноз ВХБ для матери благоприятный. Клинические проявления и лабораторные показатели нормализуются в течение нескольких дней после родов. В то же время нарушение абсорбции витамина К при наличии стеатореи может быть причиной коагулопатических кровотечений в послеродовом периоде.

У пациенток с ВХБ повышен риск желчнокаменной болезни при повторных беременностях. ВХБ рецидивирует при последующих беременностях в 45–70% случаев.

Несмотря на доброкачественное течение холестаза у матери, у плода ВХБ ассоциирован с повышенным риском преждевременных родов (19–60%), внутриутробной гипоксии плода (27%), синдромом дыхательных расстройств (22–41%),

признаками морфофункциональной незрелости и высокой перинатальной смертностью (до 10%). Причины нарушений, приводящих к антенатальной гибели плода, до конца не ясны. По данным многих исследований наиболее часто осложнения со стороны плода при ВХБ возникают при высоком уровне желчных кислот в крови матери [16–18]. Было продемонстрировано, что такие осложнения, как преждевременные роды, мекониальные воды и асфиксия плода чаще возникают при концентрации желчных кислот более 40 мкмоль/л, и вероятность их развития увеличивается с ростом уровня желчных кислот [19]. Наибольшее значение в развитии ВХБ связывают с повышением содержания в крови таурохолевой и тауродеоксихолевой кислот [19, 20].

В печени плода желчные кислоты синтезируются уже в конце первого триместра беременности [21]. При неосложненном течении беременности концентрация желчных кислот в крови плода даже несколько выше, чем в материнском кровотоке. Преимущественно у плода обнаруживаются конъюгаты холевой и хенодеоксихолевой кислот. При развитии ВХБ концентрации материнских ЖК повышаются в 2–20 раз. При этом в крови плода также происходит повышение содержания ЖК, тем не менее, их уровни не достигают материнских значений [22–24].

Желчные кислоты оказывают повреждающее воздействие на плаценту. К специфическим гистологическим изменениям в плаценте относят атрофию трофобласта и расширение материнских сосудистых лакун. На фоне ВХБ в плаценте повышается перекисное окисление липидов, карбонилирование белков и снижается активность и экспрессия антиоксидантных ферментов [25,26]. Результатом этих процессов является окислительное повреждение и усиление апоптоза в структурах плаценты. Внезапная смерь плода при ВХБ может быть не связана с хронической плацентарной недостаточностью. Согласно одной из гипотез нарушение сердечного ритма плода под действием высоких уровней желчных кислот может быть причиной его внезапной смерти [27]. Это предположение подтверждено в исследованиях с изучением плодовой ЭКГ у пациенток с ВХБ. Было показано, что при ВХБ у плода чаще регистрируется тахи– и брадикардия, суправентрикулярная тахикардия и трепетание предсердий [18, 28, 29].

В эксперименте была продемонстрирована высокая чувствительность кардиомиоцитов плода к повреждающему воздействию желчных кислот. Конъюгаты ЖК вызывают нарушение амплитуды, ритма сердечных сокращений и десинхронизацию динамики высвобождения кальция из кардиомиоцитов. Вместе с тем подобного влияния на сердечную деятельность матери высокие концентрации ЖК не оказывают.

Одним из механизмов нарушений сердечного ритма плода при ВХБ является стимулирующее воздействие желчных кислот на мускариновые М2 рецепторы кардиомиоцитов плода [30]. В результате этого взаимодействия снижается амплитуда, ритм сердечных сокращений и нарушается гомеостаз кальция в кардиомиоцитах [31].

Другими авторами в качестве возможного предиктора внезапной смерти плода рассматривается увеличение интервала PR на плодовой ЭКГ [32]. Причины большей чувствительности кардиомиоцитов плода к аритмогенному действию ЖК пока не ясны.

Другой предполагаемой причиной внутриутробной гибели плода может быть нарушение функции коры надпочечников плода. В недавнем исследовании продемонстрировано снижение уровней кортизола у плода при тяжелом ВХБ [33].

В эксперименте у животных с моделированным внутрипеченочным холестазом отмечалось значимое снижение мРНК сурфактант-протеина А по сравнению с контрольной группой. Высокие уровни желчных кислот в материнской крови сопровождались патологическими изменениями в легочной ткани плода (расширение и полнокровие интерстициальных легочных капилляров, утолщение альвеолярных перегородок, умеренная фокальная воспалительная экссудация и локальные кровоизлияния в альвеолы). При электронной микроскопии в альвеолярных эпителиоцитах II порядка выявлено уменьшение количества микроворсинок, вакуолизация митохондрий, распад цитоплазмы и усиление процесса опорожнения ламеллярных телец [34].

В исследовании у новорожденных от матерей с ВХБ и наличием перинатальных осложнений (дистресс плода, респираторный дистресс плода, неонатальная асфиксия) определялись концентрации ЖК, сурфактант-протеина А и фосфолипидов в пуповинной, материнской крови и амниотической жидкости. Были выявлены нарушения продукции сурфактанта у плода, и выраженность этих изменений коррелировала с уровнем желчных кислот в материнской и пуповинной крови. Концентрации желчных кислот в пуповинной крови имели обратную корреляцию с концентрациями фосфатидилхолина и фосфатидилинозитола [35].

Лечение

Основная цель лечения ВХБ – облегчение симптомов заболевания у матери, снижение уров-

ня желчных кислот в сыворотке крови и улучшение состояния и прогноза у плода.

Возможности проведения крупных контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности лечения у беременных пациенток с ВХБ ограничены как особенностями самой группы пациенток, так и относительной редкостью заболевания. В недавнем систематическом обзоре с метаанализом 9 рандомизированных контролированных исследований проведена оценка эффективности урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) в сравнении с другими препаратами (холестирамин, дексаметазон, L-аденозинметионин) и плацебо при лечении ВХБ [36]. Результаты метаанализа показали наибольшую эффективность УДХК в нормализации функции печени, уменьшении кожного зуда у женщин с ВХБ. Результаты обзора также показали положительный эффект УДХК в отношении прогноза для плода: снижение числа случаев преждевременных родов, дистресса плода, респираторного дистресс-синдрома и меньшее число госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии. Помимо этого лечение УДХК имело высокий профиль безопасности, как у матери, так и у ребенка [36].

Благоприятные эффекты УДХК на состояние печени реализуются за счет холеретического, цитопротективного, антиапоптотического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического эффектов. Гидрофильная УДХК уменьшает энтерогепатическую циркуляцию токсических гидрофобных желчных кислот и предупреждает их детергентное повреждающее воздействие на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Помимо положительного влияния на состояние печени матери, УДХК может предотвращать или уменьшать повреждающее воздействие на структуры плаценты [37] и уменьшать маточно-плацентарный транспорт желчных кислот.

В эксперименте показано протективное действие УДХК в отношении развития нарушений сердечного ритма плода при ВХБ[38].

Американским Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств (FDA) препараты УДХК отнесены к категории безопасности B.

УДХК назначается в дозе 15 мг/кг в сутки, дробным приемом до момента родоразрешения.

Учитывая повышенный риск развития послеродовых кровотечений на фоне нарушения обмена витамина K перед родами и в раннем послеродовом периоде в комплексную терапию включается парентеральное введение препаратов витамина K.

Клинический случай

Пациентка С., 41 г. на сроке 14 недель беременности обратилась с жалобами на кожный зуд ладоней, голеней и стоп.

Из анамнеза известно, что в течение 5 лет пациентка страдала вторичным бесплодием, в связи с чем было проведено три попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов.

Личный и семейный анамнез со стороны заболеваний органов гепато-билиарной системы не отягощен.

В 2011 г. после третьей процедуры ЭКО и ПЭ наступила беременность двойней. На 27 неделе беременности возник выраженный кожный зуд, с преимущественной локализацией на ладонях и стопах и усиливавшийся в ночное время. При обследовании в лабораторных анализах крови отмечалось умеренное повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ). Диагноз ВХБ был поставлен через 2 недели с момента появления кожного зуда, и было начато лечение препаратом УДХК. Однако в 29 недель произошло преждевременное излитие околоплодных вод. Было произведено кесарево сечение. Родились 2 глубоко недоношенных мальчика. Дети погибли на 3 и 7 сутки. На 3 сутки в послеоперационном периоде отмечен регресс кожного зуда. Показатели АСТ и АЛТ нормализовались через 1 неделю после оперативных родов.

В 2012 г. возникла спонтанная беременность 1 плодом. В сроке 14 недель беременности появился кожный зуд, с локализацией на ладонях, гленях и стопах.

При осмотре обращали на себя следы расчесов на голенях, стопах, кистях рук. При обследовании биохимические показатели печеночных проб (АСТ, АЛТ, ГГТП, билирубин) были в пределах нормальных значений. Вместе с тем отмечалось двукратное повышение уровня желчных кислот до 20 мкмоль/л. Учитывая клинические проявления, наличие в анамнезе холестаза во время беременности и увеличение показателей желчных кислот, был поставлен диагноз ВХБ и назначена терапия препаратом УДХК в дозе 750 мг/сут. В течение 4 дней купировался кожный зуд и через 7 дней – нормализовался уровень желчных кислот в крови. В дальнейшем пациентка находилось под динамическим клинико-лабораторным контролем с определением показателей желчных кислот в крови 1 раз в 1–2 недели.

В 32 недели беременности кожный зуд возобновился. При обследовании отмечено умеренное

повышение уровня желчных кислот до 11,6 мкмоль/л. Была повышена доза препарата УДХК до 1250 мг/сут, на фоне приема которого кожный зуд прекратился. Было продолжено динамическое наблюдение за состоянием матери и ребенка, дополнительно в программу мониторинга была включена доплерография сосудов плода и матки, а с 34 недель беременности – кардиотокография плода (КТГ).

В 35 беременности вновь возник кожный зуд, сопровождавшийся повышением уровня ЖК до 5 норм. Была повышена доза УДХК до 1500 мг/сут. На 2 сутки от момента увеличения дозы препарата отмечено исчезновение кожного зуда. На сроке 36 недель было произведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родилась здоровая девочка массой 2500 г, длиной 50 см. Новорожденная оценена на 8–9 баллов по шкале Апгар. Послеродовый период протекал без осложнений. Мать и ребенок в удовлетворительном состоянии выписаны на 8 сутки после родов.

Данный клинический пример демонстрирует раннюю манифестацию внутрипеченочного холестаза беременных у пациентки с многоплодной беременностью, наступившую после ЭКО и ПЭ, а также более раннее появление клинических проявлений при рецидиве ВХБ в повторную беременность. В первую беременность поздняя постановка диагноза ВХБ и отсроченное начало терапии привели к развитию преждевременных родов и неблагоприятному исходу со стороны новорожденных. Быстрая постановка диагноза и своевременное начало лечения при рецидиве холестаза во время повторной беременности, динамический контроль на протяжении беременности за состоянием матери и плода позволили выносить и родить здорового жизнеспособного ребенка.

Тактика ведения родов

Наиболее проблемным вопросом ВХБ является определение оптимального срока родоразрешения. Современные методы диагностики не позволяют с точностью предсказать степень риска внутриутробной гибели плода, и возможность летального исхода плода часто не коррелирует с тяжестью холестаза у матери.

Критерии определения оптимального срока родоразрешения пациенток с ВХБ до настоящего времени отсутствуют. Предполагается, что динамическое мониторирование состояния плода (кардиотокография плода с 34 недель беременности и допплерография сосудов пуповины) дважды в неделю может позволить выявить признаки страдания плода на ранних стадиях и провести родоразрешение до развития опасных изменений.

В связи с этим в настоящее время считается целесообразным проводить родоразрешение в 37-38 недель беременности, что снижает риск развития осложнений у плода. В тяжелых случаях родоразрешение проводится на более ранних сроках по витальным показаниям со стороны плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с ВХБ представляют собой группу риска по развитию неблагоприятных исходов беременности. Своевременная постановка диагноза, раннее начало терапии и динамический контроль за состоянием матери и плода могут позволить выносить беременность и родить здорового жизнеспособного ребенка. Наиболее эффективными в нормализации биохимических показателей и уменьшения кожного зуда у матери, а также улучшении прогноза для плода являются препараты УДХК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dixon P.H., Weerasekera N., Linton K.J., et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. Hum Mol Genet. 2000; 9(8): 1209–17.
2. Schneider G., Paus T.C., Kullak-Ublick G.A., et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology. 2007; 45(1): 150–8.
3. Keitel V., Vogt C., Haüssinger D., Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology. 2006; 131(2): 624–9.
4. Floreani A., Carderi I., Paternoster D., et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(11): 1649–53.
5. Jacquemin E., De Vree J.M., Cresteil D., et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. Gastroenterology. 2001; 120(6): 1448–58.
6. Hardikar W., Kansal S., Oude Elferink R.P., Angus P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: when should you look further? World J Gastroenterol. 2009; 15(9): 1126–9.
7. Sookoian S., Castaño G., Burguenõ A., et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol 2008; 48: 125.
8. Abu-Hayyeh S., Papacleovoulou G., Lovgren-Sandblom A., et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor result-

ing in a cholestatic phenotype. Hepatology. 2013; 57(2): 716–26.
9. Van Mil S.W., Milona A., Dixon P.H., et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology. 2007; 133(2): 507.
10. Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol. 2000; 33(6): 1012–21.
11. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. J Gastroenterol Hepatol. 1997; 12(3): 211–6.
12. Abedin P., Weaver J.B., Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. Ethn Health. 1999 Feb-May; 4(1-2): 35–7.
13. Riely C.A., Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Liver Dis. 2004; 8(1): 167–76.
14. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. Lippincott Williams & Wilkins, 1999 – P.789.
15. Успенская Ю., Григорьева Г. Внутрипеченочный холестаз беременных (современное состояние проблемы и собственные наблюдения) Врач 2008; 12: 24–7.
16. Lee R.H., Kwok K.M., Ingles S., et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol. 2008; 25: 341–5.
17. Shaw D., Frohlich J., Wittmann B.A., Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1982; 142: 621–5.
18. Laatikainen T., Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1984; 22: 91–4.
19. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology. 2004; 40(2): 467–74.
20. Sinakos E., Lindor K.D. Bile acid profiles in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is this the solution to the enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy? Am J Gastroenterol. 2010; 105(3): 596–8.
21. Colombo C., Roda A., Roda E., et al. Correlation between fetal and maternal serum bile acid concentrations. Pediatr Res. 1985; 19(2): 227–31.
22. Mazzella G., Rizzo N., Azzaroli F., et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. Hepatology. 2001; 33: 504–8.
23. Shaw D., Frohlich J., Wittmann B.A., Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. 1982; 142(6 Pt 1): 621–5.
24. Reyes H., Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann Med 2000; 32(2): 94–106.
25. Perez M.J., Macias R.I., Marin J.J. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. Placenta. 2006; 27(1): 34–41.
26. Perez M.J., Macias R.I., Marin J.J. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. J Hepatol. 2005; 43(2): 324–32.
27. Williamson C., Gorelik J., Eaton B.M., et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intrauterine fetal death in obstetric cholestasis. Clin Sci. 2001; 100(4): 363–9.
28. Al Inizi S., Gupta R., Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. Int J Gynaecol Obstet. 2006; 93(1): 53–4.
29. Shand A.W., Dickinson J.E., D'Orsogna L. Refractory fetal supraventricular tachycardia and obstetric cholestasis. Fetal Diagn Ther. 2008; 24(3): 277–81.
30. Sheikh Abdul Kadir S.H., Miragoli M., Abu-Hayyeh S., et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. PLoS One. 2010;5: e9689.
31. Williamson C., Miragoli M., Sheikh Abdul Kadir S., et al. Digestive Diseases. 2011;29(1): 58–61.
32. Strehlow S.L., Pathak B., Goodwin T.M., et al. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(5): 455. e1-5.
33. Wang C., Chen X., Zhou S.F., Li X. Impaired fetal adrenal function in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Med Sci Monit. 2011; 17(5): CR265–71.
34. Shi Y. Expression of pulmonary surfactant protein A mRNA in lungs of fetal rats with maternal intrahepatic cholestasis. Chinese journal of perinatal medicine. 2011; 14(5). DOI:10.3760/cma.j.issn. 1007-9408. 2011.05.004
35. Yu L., Ding Y.L., Wang C.X. Relationship between total bile acid concentration and fetal pulmonary surfactant in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011; 46(5): 324–8.
36. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B., et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology. 2012; 143(6): 1492–501.
37. Serrano M.A., Macias R.I., Vallejo M., et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the impairment induced by maternal cholestasis in the rat placenta-maternal liver tandem excretory pathway. J Pharmacol Exp Ther. 2003; 305: 515–24.
38. Gorelik J., Shevchuk A.I., Diakonov I., et al. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes. BJOG 2003; 110: 467–74.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

В статье систематизированы данные литературы и приведены собственные наблюдения авторов по проблеме воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у беременных. Проанализированы причины различий в данных по частоте развития беременности у женщин с ВЗК. Описаны варианты течения язвенного колита и болезни Крона во время беременности и в послеродовом периоде в зависимости от активности воспалительного процесса в период, предшествующий беременности. Приведена тактика ведения женщин с ВЗК во время беременности и в период кормления ребенка грудью.

Ключевые слова: беременные, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, ведение беременности, родов.

The article gives medical literature data systematization and provides the authors' findings on the issue of inflammatory bowel diseases (IBD) with pregnant women. It gives the analysis of the data differences in the pregnancy frequency with the women experiencing IBD. It also reports the ulcerative colitis and Crohn's disease course variations during pregnancy and postnatal period depending on inflammation activity level before pregnancy. The article describes the IBD therapeutic approach during pregnancy and lactation period.

Key words: pregnancy, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, prenatal care, delivery.

Е.Ю.Еремина[1], М.Ю.Пунгина[2]
[1] ФГБОУ ВПО Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, Саранск
[2] ФГБУ «НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава РФ», Екатеринбург

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Еремина Елена Юрьевна,
д.м.н. профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Мордовского госуниверситета им. Н.П. Огарева, главный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия
Адрес: *430005, Саранск, ул. Большевистская, 68*
тел.: *(8342) 47 68 85*
e-mail: *eeu61@mail.ru*

Наблюдаемый рост заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1], к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), позволяет вывести их из категории редко встречающейся патологии. Заболеваемость ВЗК в Европейских странах колеблется от 4 до 117 случаев на 100 тыс. населения с ежегодным приростом 5–10 случаев на 100 тыс. жителей [2]. Распространенность ВЗК также варьирует, составляя от 20 до 150 случаев на 100 тыс. населения [2]. Распространенность ВЗК в России в целом неизвестна, но по данным эпидемиологического исследования, проведенного в Московской области [3], соответствует средним показателям в Европе.

ВЗК представляют собой многофакторные заболевания. Они развиваются при неблагоприятном сочетании генетической предрасположенности, с одной стороны, и внешних факторов, реализующих свое негативное влияние через нарушение взаимодействия между иммунной системой пациента и компонентами его кишечного содержимого, с другой [3–5]. Рецидивы ВЗК провоцируют инфекции, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и стрессы. Существенную роль в патогенезе играют иммунные нарушения и кишечный дисбиоз [6]. Это подтверждается хроническим рецидивирующим течением заболеваний, обилием системных проявлений, выявлением аутоантител к колоноцитам и перинуклеарных цитоплазматических антинейтрофильных антител, а также эффективностью иммуносупрессивной терапии. Однако аутоантигены, которые бы вызывали образование аутоантител, пока еще однозначно не идентифицированы. Предполагается, что триггерами служат антигены кишечных бактерий и их токсины, а также аутоантигены измененной кишечной стенки [7, 8]. В развитии ВЗК определенное значение имеет наследственный фактор [9, 10]. Риск развития ВЗК у ребенка составляет 8–11%, если один из родителей имеет данное заболевание, и до 35%, если оба родителя больны [5]. При этом он несколько уменьшается при грудном вскармливании [11]. У лиц, предрасположенных к ВЗК, имеется наследственно обусловленное повышение проницаемости кишечного барьера для бактериальных антигенов и токсинов [5]. Однако данная предрасположенность играет большую роль в развитии БК, чем ЯК [12].

Пик заболеваемости ВЗК приходится на молодой возраст, когда создается семья и планируется рождение детей [3, 5]. Однако вопросы ведения женщин и мужчин репродуктивного возраста, страдающих ВЗК, окончательно не решены. Большинство исследователей [13, 14], в том числе авторы данной статьи [15], считают, что пациентки с неактивным ВЗК имеют такую же способность к деторождению, как в популяции, за исключением случаев бесплодия после хирургических вмешательств. В то же время есть данные, согласно которым частота рождения детей среди больных ВЗК меньше, чем в популяции [14, 16], а примерно 45% замужних женщин с БК страдают бесплодием [14]. К причинам снижения фертильности при ВЗК относятся страх и нежелание половой жизни (диспареуния) вследствие болевого синдрома и снижения либидо, а также «добровольная» бездетность, когда женщины отказываются от беременности из опасения наследования заболевания детьми, из страха обострения болезни, негативного влияния лекарственных препаратов на состояние плода или же по рекомендации врача [16–22]. Воспаление в маточных трубах и яичниках, ассоциированное с активным воспалением в кишечнике, может приводить к расстройству менструального цикла, а также к нарушению имплантации плодного яйца и формирования ворсин хориона. Следствием этого могут стать плацентарная недостаточность, осложнения на поздних сроках беременности и ее невынашивание. Персистирующее воспаление, а также перенесенные операции способствуют развитию спаечной болезни и трубному фактору бесплодия. У мужчин удаление прямой кишки может вести к импотенции или проблемам с эякуляцией. Снижение фертильности у пациенток с ЯК в 75% случаев сочетается с тотальным поражением кишечника, а бесплодие у женщин с БК ассоциируется с илеоколитом.

Большинство лекарственных препаратов, используемых для лечения ВЗК, не оказывают прямого негативного влияния на женскую репродуктивную функцию, но терапия сульфасалазином у мужчин приводит к снижению количества и подвижности сперматозоидов. Данный эффект зависит от дозы, не устраняется дополнительным назначением фолиевой кислоты и обратим через 2 месяца после отмены препарата [22]. Поэтому если пара предпринимает попытки зачать ребенка, то мужчина должен прекратить прием сульфасалазина или перейти на месалазин. Мужчинам и женщинам, страдающим ВЗК и планирующим зачатие, нельзя принимать метотрексат в течение 3 месяцев до зачатия, а женщинам не следует принимать его также во время беременности и в период кормления грудью. Если мужчина проходит курс лечения метотрексатом, женщина должна избегать беременности, как минимум, в течение 3 месяцев после окончания его курса лечения. Если же женщина принимает метотрексат, то она должна прекратить его прием и переждать полный цикл овуляции, прежде чем забеременеть. При развитии беременности в период приема метотрексата одним из партнеров целесообразно ее прерывание [23, 24].

Распространенность ВЗК среди беременных составляет 1 на 1000, причем у 25% пациенток зачатие происходит после распознавания болезни [23, 24]. Риск обострения ВЗК во время беременности оценивается неоднозначно. Часть авторов [25–27] считают, что у 30–50% пациенток с ВЗК беременность приводит к обострению заболевания (чаще в I триместре) и его рецидивированию после родов. Другие полагают, что влияние беременности на течение ВЗК не существенно, поскольку рецидивы заболевания во время беременности возникают так же часто, как и вне беременности [28–32]. F. Castiglione и соавт. [33] показали, что беременность позитивно влияет на общее течение ВЗК, в частности, на БК, а с увеличением количества родов уменьшается потребность в хирургическом вмешательстве. По данным J.P. Buyon [34], частота обострений БК в течение года после беременности снижается, по сравнению с предшествующим ей годом.

Поскольку симптомы ВЗК являются результатом гиперактивного иммунного ответа, ослабление иммунной системы во время беременности, предотвращающее отторжение зародыша, может ограничивать рецидив аутоиммунного заболевания. При этом установлено, что чем больше генетические отличия женщины и плода, тем больше заторможена иммунная система для предотвращения отторжения зародыша, и, соответственно, лучше самочувствие женщины [23]. Действительно, в некоторых случаях беременность вызывает стихание симптомов активного ВЗК, и пациентки чувствуют себя лучше всего именно во время беременности [15, 16, 25]. По мнению Г. Адлер [16] и E.M. Alstead с соавт. [31], при активном ВЗК на момент зачатия примерно в 30% случаев активность заболевания во время беременности сохраняется, в 35% – возрастает и в 35% – стихает. Если зачатие происходит в период ремиссии ВЗК, то его обострение в течение беременности возникает у 1/3 пациенток, что соответствует ожидаемому обострению у небеременных в течение девяти месяцев [35].

Риск осложненной беременности при ВЗК оценивается противоречиво [13, 16, 20, 36]. Однако большинство исследователей считают, что он минимальный, если на протяжении беременности заболевание остается неактивным [15, 17, 37–41]. Активная БК во время зачатия или во время беременности увеличивает количество выкидышей, мертворождений, преждевременных родов, риск гипотрофии плода и пороков развития [22]. При этом подчеркивается связь именно с активностью заболевания, а не с его лечением [42, 43].

Рецидив ВЗК наиболее вероятен в I триместре и в послеродовом периоде. В качестве примера дебютирования ВЗК в начале беременности приведем историю болезни больной К., 22 лет (г. Саранск), которая заболела в июне 2010 г. после переутомления в связи с подготовкой к экзаменам, когда повысилась температура до 37,7 С°, появился жидкий стул до 5–6, а затем до 12 раз в сутки с отхождением небольшого количества кала с примесью слизи и крови, тенезмы, артралгии. По клинико-эндоскопическим данным диагностирован «ЯК с тотальным поражением ободочной кишки, среднетяжелое течение, акт. II ст., тяжелая анемия». Проводилась терапия преднизолоном, начиная с дозы 40 мг в сутки внутрь, месалазином в дозе 4 г в сутки внутрь и в виде ректальной свечи 0,5 г на ночь, антибактериальная (рифаксимин), симптоматическая терапия (ферменты, синбиотики, препараты железа), дважды производилось переливание эритроцитарной массы. На фоне лечения состояние больной улучшилось, преднизолон был постепенно отменен, рекомендована поддерживающая терапия месалазином в дозе 3,0 г в сутки внутрь.

В конце июля у пациентки была диагностирована беременность 8 недель, т.е. дебют заболевания совпал с развитием беременности. В августе, при сроке беременности 12 недель, пациентка приехала на консультацию с настойчивым желанием пролонгировать беременность. При этом отмечалось некоторое ухудшение состояния: вновь участились дефекации до 6 раз в сутки, с периодическим отделением крови, слизи, субфебрилитетом. Увеличение дозы месалазина до 4 г в сутки в сочетании с синбиотиками, энтеросорбентами и др. симптоматическими средствами оказалось не эффективным, поэтому вновь был назначен преднизолон в дозе 20 мг в сутки внутрь. На фоне приема преднизолона состояние улучшилось. Начиная с III триместра, доза преднизолона была снижена до 10 мг в сутки вплоть до родов при удовлетворительном состоянии пациентки. Родоразрешение произошло в срок, методом кесарева сечения (по акушерским показаниям). В послеродовом периоде прием преднизолона (10, затем 5 мг) продолжался еще в течение 2 недель, после чего был отменен. Все это время пациентка не кормила ребенка грудью. Не было отмечено признаков обострения заболевания и какой-либо патологии у плода. Лечение и наблюдение за пациенткой продолжается.

Следующий клинический пример, наоборот, демонстрирует возрастание активности ЯК в послеродовом периоде у пациентки, не получавшей адекватной терапии в течение всей беременности. Пациентка С., 29 лет (г. Саранск) страдает ЯК с 20-летнего возраста, когда впервые появился учащенный стул до 5–6 раз в сутки с примесью крови и слизи. Была госпитализирована в инфекционную больницу с подозрением на дизентерию, однако диагноз не подтвердился. При обследовании диагностирована дистальная форма ЯК (проктосигмоидит). Проводилось лечение сульфасалазином, а также гидрокортизоном в виде клизм с положительным эффектом. В неактивный период проводилась поддерживающая терапия сульфасалазином 2 г в сутки. В активный период дозу препарата увеличивали до 4 г в сутки, добавляли клизмы или свечи с глюкокортикоидами. Первая беременность наступила через 4 года от начала заболевания на фоне его ремиссии. От проводимой поддерживающей терапии пациентка отказалась из-за опасения неблагоприятного воздействия лекарств на плод. При сроке 7–8 недель беременности возникли симптомы обострения заболевания (диарея до 8–9 раз в сутки с примесью крови, субфебрилитет). На протяжении всей беременности заболевание оставалось активным. На сроке 22 недели беременности пациентка перенесла грипп. В 25 недель при УЗИ выявлена антенатальная гибель плода, что было расценено как следствие перенесенной вирусной инфекции. Беременность была прервана. В дальнейшем течение заболевания носило часто рецидивирующий характер, несмотря на практически постоянную поддерживающую терапию месалазином 4 г в сутки (внутрь и ректально). Вторая беременность возникла спустя 5 лет на фоне умеренной активности ЯК. Был назначен месалазин перорально в дозе 1,5 г в сутки + ректально в виде свечи 0,5 трижды в день. От глюкокортикоидов пациентка отказалась из-за опасения за развитие плода. На сроке 39–40 недель произведено родоразрешение методом кесарева сечения по акушерским показаниям. Родился мальчик весом 3640 г, рост – 53 см. С первых суток после операции у пациентки повысилась температура до фебрильных

цифр, появилась диарея с примесью крови до 20 раз в сутки, выраженная слабость. Акушерская патология была исключена, и состояние пациентки было расценено как обострение ЯК с выраженной активностью. В комплексную терапию был добавлен преднизолон внутривенно 90 мг в сутки, затем перорально с 40 мг в сутки. С учетом тяжести состояния больной и необходимости назначения высоких доз преднизолона от грудного вскармливания было решено отказаться. На фоне проводимой терапии состояние больной постепенно улучшилось. Преднизолон был отменен через 6 месяцев, больная переведена на поддерживающую терапию месалазином.

Данный клинический случай свидетельствует о том, что наступление беременности на фоне умеренной активности ЯК в отсутствие адекватной терапии может привести к повышению активности на всем протяжении беременности и в послеродовом периоде. Отсюда следует, что беременность необходимо планировать на период ремиссии заболевания, а при ее возникновении в период активности ЯК и настойчивом желании женщины сохранить беременность следует сразу же начинать адекватную терапию, в т.ч. глюкокортикоидами. Если симптомы заболевания прогрессируют до такой степени, что становится необходимо хирургическое вмешательство, риск для ребенка становится чрезвычайно высоким – внутриутробная смертность достигает 18–40% [43]. Активная стадия болезни, не поддающаяся терапии, является показанием к прерыванию беременности.

Тактика ведения беременных с ВЗК описана во многих работах [13, 23, 24, 44, 45]. Прежде всего, необходимо убедиться в диагнозе, исключив другие причины диареи и примеси крови в кале. Далее нужно оценить возможность пролонгирования беременности. При тяжелом и осложненном течении заболевания беременность противопоказана. Следует обеспечить динамическое наблюдение за беременной и плодом специалистами различного профиля (акушером-гинекологом, гастроэнтерологом, по показаниям – хирургом и другими специалистами). Чрезвычайно важным является определение необходимости и вида терапии ВЗК во время беременности, исходя из того, что обострение заболевания во время беременности лучше лечить активно, чтобы предотвратить осложнения. И, наконец, нужно определить вид родоразрешения, а после родов – необходимость продолжения лечения и возможность кормления ребенка грудью.

Показаниями к прерыванию беременности, затрагивающими женщин с ВЗК, являются БК, осложненная стенозом, свищами, нарушениями всасывания и кровотечениями; ЯК, осложненный токсической дилатацией толстой кишки, профузными поносами, массивными кишечными кровотечениями; спаечная болезнь с приступами кишечной непроходимости и кишечные свищи (вопрос о прерывании беременности решается индивидуально консилиумом) [46]. В этой связи особое значение имеет планирование зачатия на период ремиссии ВЗК [41]. Продолжительность периода ремиссии перед отменой контрацепции не определена, но наиболее часто рекомендуется период в 3 месяца. Если беременность наступила на фоне активного течения ВЗК, нужно проводить такой курс лечения, при котором сохраняется хорошее самочувствие, даже если он включает в себя прием глюкокортикоидов [41]. Нужно лишь минимизировать их дозу. К сожалению, иногда женщины самостоятельно прекращают лечение, узнав о беременности, боясь навредить ребенку. В этой связи пациентки с ВЗК, планирующие беременность, должны быть своевременно проинформированы о том, что если в результате прекращения лечения разовьется обострение заболевания, снова взять ситуацию под контроль будет чрезвычайно сложно. К тому же возрастет риск осложнений. То же относится к послеродовому периоду.

Объем диагностических исследований у пациенток с ВЗК во время беременности определяется периодом заболевания (дебют, рецидив или ремиссия), активностью, вероятным развитием осложнений, необходимостью мониторирования состояния беременной и плода, а также проведения лечения, не лишенного многочисленных побочных эффектов. При определении объема диагностических мероприятий следует учитывать, что ВЗК, развившееся в период беременности, отличается хроническим непрерывным характером, плохо поддается медикаментозной терапии и сопровождается большим числом осложнений. Поэтому дебют ВЗК во время беременности требует применения комплекса современных методов исследования в достаточном для диагностики и дифференциальной диагностики объеме. Может проводиться эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС – по показаниям во все сроки беременности), ректороманоскопия и сигмоскопия (в I и в начале II триместра беременности, в более поздние сроки исследование затруднено из-за смещения толстой кишки беременной маткой и может спровоцировать схватки) [41]. При крайней необходимости беременной может быть выполнена колоноскопия. Случаев преждевременных родов после колоноскопии не зафиксировано

[5]. Тем не менее, ряд исследователей [41, 47] небезосновательно считают, что колоноскопия беременным все-таки противопоказана. Ценным источником информации является УЗИ кишечника, которое может применяться во все периоды беременности и позволяет выявить утолщение стенки кишки более 3 мм, свидетельствующее о воспалении. Лучевые методы диагностики, включая МРТ и КТ, беременным противопоказаны, особенно в ранние сроки, из-за возможного тератогенного воздействия на плод и должны оставаться в резерве для ургентных ситуаций при развитии осложнений. МРТ считается более безопасной, чем КТ или рентген, но риск для плода все равно существует [48]. При анализе результатов лабораторных исследований следует учитывать, что у беременных уровень гемоглобина и альбумина уменьшается, а СОЭ возрастает, поэтому для оценки активности ВЗК больше важны клинические данные, а среди лабораторных – высокий уровень С-реактивного белка [41].

При построении плана диагностических исследований беременной с ВЗК следует учитывать наличие связи между ВЗК и аутоиммунными заболеваниями печени, прежде всего, с первичным склерозирующим холангитом. А поскольку даже физиологически протекающая беременность сопровождается высокой частотой холестаза, целесообразно исследование его маркеров (билирубина, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы), а при необходимости – маркеров аутоиммунных заболеваний печени (p-ANCA, ANA, AMA, M2, LKM1 и др.).

Частота первичного склерозирующего холангита у больных ЯК составляет 2–25%, несколько ниже – при БК [25]. По данным Ш. Шерлок и Дж. Дули, у 70–80% больных с первичным склерозирующим холангитом имеется ЯК, реже – БК [49]. Считается, что прогноз при первичном склерозирующем холангите при его сочетании с ЯК более благоприятен, а течение менее симптомное, чем при изолированном течении первичного склерозирующего холангита [25]. Однако во время беременности течение сочетанной патологии может измениться. Ниже приводим наблюдение, которое демонстрирует клиническую манифестацию первичного склерозирующего холангита у беременной женщины с не диагностированным до беременности ЯК.

Больная С., 27 лет, поступила в клинику ФГУ НИИ ОММ МЗ РФ (г. Екатеринбург) 30.03.2012 г. с подозрением на острую жировую дистрофию печени из районного центра в сроке 31–32 нед. беременности. Первая явка в женскую консультацию была в 29 недель беременности. Осмотрена терапевтом. С предварительным диагнозом «Вирусный гепатит А? ОЖДП?» была направлена в инфекционное отделение городской больницы, однако от госпитализации больная отказалась и 29.03.12. в неотложном порядке поступила в клинику. Женщина предъявляла жалобы на кожный зуд, желтый оттенок кожи и слизистых, возникшие в последние 2 недели. Из анамнеза было выяснено, что с детства больная страдала хронической анемией, со снижением уровня гемоглобина до 28–40 г/л. Эффект от препаратов железа был кратковременным и недостаточным. Отмечались эпизоды диареи с примесью крови, по поводу чего в 2000 г. находилась на стационарном лечении в инфекционной больнице, где было достигнуто временное купирование симптомов диареи. В последние 2 года неоднократно замечала эпизоды желтушности склер в сочетании с обесцвеченным калом, кожным зудом, диарею с выделением крови до 5 раз в день. За медицинской помощью не обращалась. При беременности с 24–25 недель участились эпизоды диареи с кровью, а за 2 недели до госпитализации появилась желтушность кожи и слизистых, потемнела моча, кал стал светлым. При осмотре обращала на себя внимание бледность, иктеричность кожи и склер. При аускультации на верхушке сердца выслушивается систолический шум. АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС 84 в минуту. Живот при пальпации безболезненный. Печень мягкой консистенции, выступает за край реберной дуги на 6 см, край ровный, гладкий, безболезненный. Моча визуально коричневого цвета, кал светлый, кашицеобразный, с примесью крови. При УЗИ выявлены гепатоспленомегалия и признаки портальной гипертензии. ЭГДС: атрофический гастрит. Варикозного расширения вен пищевода не выявлено. Ректосигмоскопия: признаки ЯК, длительного течения, в стадии умеренного обострения. Был выставлен предварительный диагноз «Язвенный колит, тяжелое течение, обострение. Дебют первичного склерозирующего холангита? Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия тяжелой степени. Беременность 32 недели. Синдром задержки развития плода 1 ст.». Назначено лечение: преднизолон 30 мг в сутки *per os*, урсосан 750 мг в сутки, салофальк в свечах 1,5 г в сутки, контролок 20 мг в сутки, метронидазол, аксетин, викасол. Производились переливания свежезамороженной плазмы и эритромассы, 04.04.12 г. больная была родоразрешена посредством операции кесарева сечения. Родилась девочка массой 2030 г. В таблице приведены дан-

ные лабораторных исследований больной С. до и после родоразрешения. После родоразрешения для уточнения диагноза и дальнейшего лечения больная была переведена в областной гепатитный центр ОКБ №1, где при ирригоскопии (20.04.12 г.) были обнаружены признаки ЯК (тотальное поражение), а при МРТ-холангиографии – картина первичного склерозирующего холангита, гепатоспленомегалия и портальная гипертензия, в связи с чем был выставлен окончательный диагноз: «Первичный склерозирующий холангит. Класс В по Чайлду-Пью. Портальная гипертензия. Спленомегалия. Асцит. Коагулопатия. Язвенный колит с тотальным поражением толстой кишки, тяжелое течение, обострение. Кесарево сечение от 04.04.12 г. в сроке 32 недели». Больная включена в лист ожидания на трансплантацию печени. Ребенок здоров, через месяц после родоразрешения выписан в удовлетворительном состоянии из детской клиники ФГУ «НИИ ОММ МЗ РФ».

Лечение ВЗК у беременных аналогично таковому в популяции. Обеспечение адекватного контроля болезни является решающим фактором для здоровья матери и плода [12, 50]. Традиционно при ВЗК используются 2 группы препаратов: базисные противовоспалительные средства для индукции и поддержания ремиссии и вспомогательные средства.

К базисным средствам относятся аминосалицилаты (сульфасалазин, месалазин), системные (преднизолон, 6-метилпреднизолон) или топические глюкокортикоиды (будесонид) и иммуносупрессанты. Аминосалицилаты (FDA B) в дозе до 3 г в сутки считаются безопасными в период беременности [50–53], но безопасность более высоких доз не доказана. Тенденция к увеличению риска врожденных пороков развития была замечена во время зачатия и в I триместре в группе пациентов, принимающих сульфасалазин, но не месалазин. Напротив, повышенный риск неблагоприятного исхода был замечен у женщин, не принимающих месалазин в течение II и III триместров при наличии показаний [53]. Сульфасалазин считается относительно безопасным в период кормления ребенка грудью [50, 54]. Ядерная желтуха указывается как следствие лечения из-за связывания препарата с белками плазмы, но она не создает каких либо клинических проблем. Тем не менее, месалазин лучше переносится, поэтому является более предпочтительным у беременных. Глюкокортикоиды преодолевают плацентарный барьер, но быстро превращаются плацентарной 11-гидроксигеназой в менее активные метаболиты, что является причиной их низкой концентрации в крови эмбриона. Хотя существует повышенный риск расщелины верхней губы, неба и преждевременного излития околоплодных вод [55], общий риск глюкокортикоидов для плода оценивается как минимальный [50]. Клизмы и ректальные свечи с глюкокортикоидами считаются приемлемыми до III триместра [27]. Не проводилось исследований будесонида у беременных с ВЗК, хотя исследования с ингаляциями будесонида показали безопасность препарата во время беременности [56]. Однако у животных токсичные дозы будесонида имели тератогенный эффект [57]. Иммуносупрессорные препараты (азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин А) не обнаружили отрицательного воздействия на беременность, когда их применяли в стандартных дозах для лечения ВЗК [58–62]. Если же зачатие произошло в период применения метотрексата, рекомендуется прерывание беременности [63]. Женщины и мужчины должны прекратить прием метотрексата в течение, как минимум, 6 недель до зачатия и приме-

Таблица

Динамика лабораторных данных больной С.

Показатель/Даты	30.03	31.03	02.04	03.04	05.04	06.04	10.04
Нв, г/л,	37	58	61	82	79	80	92
Тромбоциты, 10^9/л	550	420	288	265	300	257	264
Альбумин, г/л	28,7	27	29,6	30,56	31,02	32,14	34
Билирубин общий, мкмоль/л	116,56	82,0	119,64	126,32	198,47	155,60	307,1
Билирубин прямой, мкмоль/л	76,16	38,0	80,63	89,80	101,26	94,46	153,9
АСТ, Ед/л	46,97	32,0	189,05	89,8	128,08	92,5	118
АЛТ, Ед/л	28,71	24,0	60,87	77,91	109,32	93,5	116
ГГТП, Ед/л	34,3		65,18				501
ЩФ, Ед/л	422,4		422,74	436,75	431,12		865
Сывороточное железо, мкмоль/л	2,78						6,7

нять фолиевую кислоту [64]. В случае сочетания ВЗК с гепатобилиарной патологией, особенно с первичным склерозирующим холангитом, в комплексную терапию включают урсодеоксихолевую кислоту (УДХК), позволяющую стабилизировать воспалительный процесс в печени и уменьшить холестаз [65]. УДХК в адекватной дозе 12–15 мг/кг в сутки безопасна во II и Ш триместрах беременности, но по показаниям может использоваться и в I триместре. К вспомогательным средствам лечения ВЗК относятся антибактериальные препараты (рифаксимин, нифурател, нифуроксазид, ампициллин, цефалоспорины, эритромицин), про-, пре-, сим- и синбиотики [66–69]. При воспалении кишечного резервуара, созданного при колэктомии, можно назначить амоксициллин/клавуланат. Всем беременным с ВЗК, особенно принимающим сульфасалазин, рекомендуется фолиевая кислота 5 мг в сутки [5]. Короткие курсы большинства алюминийсодержащих антацидов безопасны в период беременности [70]. По показаниям осуществляется регидратация путем внутривенного введения изотонических растворов глюкозы и электролитов. При тяжелом обострении применяется парентеральное питание. Ю.Б. Успенской и соавт. [22] предложены схемы дифференцированного подхода к лечению женщин, страдающих ВЗК. Первая схема предусматривает лечение женщин репродуктивного возраста, не планирующих беременность. В этой группе терапия ВЗК традиционна. Вторая схема используется для лечения женщин, планирующих беременность. Она основана на том, что оптимальным временем для зачатия является период стойкой ремиссии ВЗК. Поэтому при активном ВЗК проводится стандартная терапия в соответствии с тяжестью, локализацией и активностью заболевания. После достижения ремиссии проводится поддерживающая терапия аминосалицилатом в дозе, не превышающей 2 г в сутки. Лечение необходимо прекратить не менее чем за 3 месяца до предполагаемого зачатия. Третья схема используется в ситуации, когда обострение ВЗК возникает во время беременности или в послеродовом периоде. В этих случаях применяются аминосалицилаты (чаще месалазин до 3 г в сутки). Если до беременности проводилось поддерживающее лечение аминосалицилатом, отменять его не следует, чтобы не было обострений во время беременности и в послеродовом периоде. При активной стадии болезни, особенно при среднетяжелой и тяжелой, могут применяться глюкокортикоиды: в I триместре до 20 мг в сутки преднизолона, начиная со II триместра – до 30 мг в сутки. Теоретическая польза от их применения в этом случае превышает потенциальный риск для плода. Данных о тератогенном действии глюкокортикоидов на плод не получено, поэтому при наличии строгих показаний максимально коротким курсом они могут применяться при беременности. Изменения в ранее назначенное лечение во время беременности следует вносить осторожно, чтобы избежать возможного обострения болезни. Если женщина узнает, что она беременна на фоне приема глюкокортикоидов, отменять их не следует, но постараться уменьшить дозу. Показания к хирургическому лечению ВЗК во время беременности идентичны показаниям в популяции – перфорация, обструкция кишки, абсцессы и кровотечение [71, 72]. Если пациентка не находится в критичном состоянии и есть эффект от медикаментозного лечения, операцию следует отложить до послеродового периода, хотя известны случаи успешных операций – проктоколэктомии, гемиколэктомии, сегментарной резекции и илеостомии, выполненных во время беременности [73]. Для снижения риска послеоперационных осложнений, которые возникают после наложения первичного анастомоза, предпочтительна временная илеостома [74]. Тем не менее, любая операция на брюшной полости представляет риск для плода. К тому же, в поздние сроки беременности проведение операции чрезвычайно затруднено. Появились данные, что предыдущие резекции кишечника не оказывают негативного влияния на беременность при БК. Если операция способствовала наступлению ремиссии, то беременность обычно протекала без осложнений. Описаны успешные беременности у женщин с ЯК после наложения илеоанального анастомоза. Однако при наличии илеостомы имеется риск ее пролапса или обструкции, особенно в тех случаях, когда беременность развилась менее чем через год после операции. Способ родоразрешения беременной с ВЗК определяется, главным образом, акушерской необходимостью, но решение следует принимать совместно с гастроэнтерологом или колопроктологом. Влагалищное родоразрешение возможно для женщин с бессимптомным или малоактивным заболеванием. Акушерские показания к кесареву сечению при ВЗК не отличаются от популяционных, однако кесарево сечение при ВЗК проводится все-таки более часто из-за возможности обострения заболевания на фоне стресса во время родов, а также манифестации перианальных симптомов БК естественными родами. Кесарево сечение рекомендуется при активной и неактивной перианальной БК, при наличии кармана в подвздошно-анальном анастомозе из-за

риска поражения анального сфинктера [73]. У пациенток с колостомой или илеостомой можно проводить влагалищное родоразрешение [75], но если родовспомогательный риск повышен по другим причинам, порог для кесарева сечения должен быть низким. Следует избегать эпизиотомии, потому что сообщалось о высокой частоте вовлечения перианальной области, но лучше эпизиотомия, чем неконтролируемый разрыв. Если у женщины с БК появились свищи или абсцессы в области прямой кишки и влагалища, ей нельзя делать эпизиотомию при родах с целью расширения прохода для ребенка. В таких случаях рекомендуется родоразрешение методом кесарева сечения.

Практически все препараты, применяемые для лечения ВЗК, секретируются в молоко. Поэтому основным критерием назначения лекарственных средств в период грудного вскармливания является безопасность для ребенка. Для кормящих матерей в период обострения ВЗК допускается прием аминосалицилатов в дозах до 3 г в сутки. Сульфапиридиновый компонент сульфасалазина абсорбируется в минимальных количествах и экскретируется с молоком, однако соотношение молоко/сыворотка крови приемлемо [76, 77]. По показаниям могут применяться и глюкокортикоиды в небольших дозах, но с соблюдением четырехчасового интервала между приемом препарата и кормлением [78]. Ребенок, вскармливаемый женщиной, принимающей преднизолон, должен наблюдаться врачом-педиатром. Небольшие количества метаболитов азатиоприна и 6-меркаптопурина появляются в грудном молоке [79], поэтому их использование нежелательно. Нет данных, поддерживающих применение циклоспорина А при кормлении грудью, хотя в описании отдельных случаев, касающихся кормления грудью женщинами, получающими циклоспорин А после трансплантации печени, в т.ч. и по нашим наблюдениям, неблагоприятных эффектов не отмечено [15]. Тем не менее, при тяжелых формах ВЗК все-таки целесообразно переводить ребенка на искусственное вскармливание как из-за тяжести состояния женщины, так и из-за опасности развития неблагоприятных эффектов терапии.

В заключение следует отметить, что повышение эффективности методов лечения больных ВЗК, в том числе тяжело протекающих, приведет к увеличению случаев беременности у пациенток, страдающих данными заболеваниями. Это в еще большей степени актуализирует проблему «ВЗК и беременность» и потребует более углубленного изучения патогенетических механизмов заболеваний в период беременности, изменений, происходящих в организме беременной, а также совершенствования тактики ведения женщин в разные периоды беременности, в период, предшествующий беременности и послеродовом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника. Consilium medicum. 2003; 6: 328–34.
2. Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство. Под ред. И. Разенака и С.И. Ситкина. Freiburg Dr. Falk Pharma Gmbh, 2010. 80 с.
3. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002. 128 с.
4. Schreiber S., Raedler A., Stenson W.F. et al. The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 1992; 21(2): 451–502.
5. Habal F.M., Kapila V. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Evidence, uncertainty and patient decision-making. Can J Gastroenterol. 2009; 23 (1): 49–53.
6. Walker A.W., Sanderson J.D., Churcher C. et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. BMC Microbiol. 2011; 11: 7.
7. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. et al. European Crohn's and Colitis Organisation European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut. 2006; 55 (Suppl. 1): 116–35.
8. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J. Crohns Colitis. 2008; 2(1): 24-62.
9. Orholm M., Binder V., Sørensen T.I., Rasmussen L.P., Kyvik K.O. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol. 2000; 35(10): 1075–81.
10. Tysk C., Lindberg E., Järnerot G., Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988; 29(7): 990–6.
11. Yang H., McElree C., Roth M.P., et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. Gut. 1993; 34(4): 517–24.
12. Steinlauf A.F., Present D.H. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2004; 33: 361–85.
13. Baird D.D., Narendranathan M., Sandier R.S. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1990; 99(4): 987–94.
14. Woolfson K., Cohen Z., McLeod R.S. Crohn's disease and pregnancy. Dis Colon Rectum. 1990; 33(10): 869–73.

15. Еремина Е.Ю. Патология органов пищеварительной системы у беременных. Lambert Academic Publishing. Германия. 2011. 336 с.
16. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит (Пер. с немецкого). М., 2001. 527 с.
17. Johnson E., Carlsen E., Nazir M. et al. Morbidity and functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Eur J Surg. 2001; 167(1): 40–5.
18. Alstead E. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2001; 7(4): 455–9.
19. Ording O. K. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease and after surgery compared with a population. Gastroenterology. 2002; 122(1): 15–9.
20. Dignass A. Crohn's Disease, Ulcerative colitis and pregnancy. Materials of Falk Symposium 2003. Freiburg (Germany): 51 p.
21. Norgard B. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98(9): 2006–10.
22. Успенская Ю.Б., Григорьева Г.А., Никонов А.П. Беременность у пациенток с язвенным колитом и болезнью Крона. Фарматека. 2007; 13: 84–8.
23. Уильямс М. Беременность и болезни пищеварительной системы. Гл.8. В кн.: Справочник Калифорнийского университета. К. Нисвандер, А. Эванс (ред.). Пер. с англ. М.: Практика, 1999.
24. Mahadevan U., Kane S. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клин. гастроэнтерол. и гепатол. 2008: 426–31.
25. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М., 2005. 176 с.
26. Cornish J., Tan E., Teare J., et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut. 2007; 56: 830–7.
27. Ferrero S., Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2004; 270: 79–85.
28. Bush M.C., Patel S., Lapinski R.H., Stone J.L. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. J Matern Fetal Neonatal Med. 2004; 15(4): 237–41.
29. Mottet C., Juillerat P., Gonvers J., et al. Pregnancy and Crohn's disease. Digestion. 2005; 71(1): 54–61.
30. Dejaco C., Angelberger S., Waldhoer T., et al. Risk factors for pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease (IBD) Gastroenterology. 2006; 130 (Suppl 2): A-39.
31. Alstead E.M., Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gut. 2003; 52(2): 159–61.
32. Mahadevan U., Sandborn W.J., Li D.K., Hakimian S., Kane S., Corley D.A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: A large community-based study from Northern California. Gastroenterology. 2007; 133(4): 1106–12
33. Castiglione F., Pignata S., Morace F., et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. Ital. J. Gastroenterol. 1996; 28(4): 199–204.
34. Buyon J.P. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. J Leukoc Biol. 1998; 63(3): 281–7.
35. Miller J.P. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. J. R. Soc. Med. 1986; 79: 221.
36. Morales M. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. Gastroenterol. 2000; 47(36): 1595–8.
37. Baiocco P.J., Korelitz B.I.. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. J Clin Gastroenterol. 1984; 6(3): 211-6.
38. Nielsen O.H, Andreasson B., Bondesen S., Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 1983; 18: 735–42.
39. Nielsen O.H., Andreasson B., Bondesen S., et al. Pregnancy in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 1984; 19: 724–32.
40. Porter R.J., Stirrat G.M. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. Br J Obstet Gynaecol. 1986; 93 (11): 1124–31.
41. Correia L M; Bonilha D Q; Ramos J D et al. Treatment of inflammatory bowel disease and pregnancy: a review of the literature Arq Gastroenterol. 2010; 47(2): 197–201.
42. Larzilliere I., Beau P. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study. Gastroenterol. Clin. Biol. 1998; 22(12): 1056–60.
43. Fonager K., Sorensen H.T., Olsen J. et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93(12): 2426–30.
44. Korelitz B.I. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Gastroenterol. Clin. North. Am. 1998; 27(1): 213–24.
45. Fedorkow D.M., Persaud D., Nimrod C.A. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;160(4): 998–1001.
46. Приказ Минздравсоцразвития России № 736 от 03.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».
47. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М., 1996: 224 с.
48. Халиф И. Л., Лоранская И. Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004. 88с.
49. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 1999. 864 с.
50. Moskovitz D.N., Bodian C., Chapman M.L., et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. Am J Gastroenterol. 2004; 99(4):656–61.
51. Diav-Citrin O., Park Y. H., Veerasuntharam G. et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective con-

trolled cohort study. Gastroenterology. 1998; 114(1): 23–8.
52. Trallori G., d'Albasio G, Bardazzi G. et al. 5-aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report. It. J. Gastr. 1994; 26(2): 75–8.
53. Mahadevan U., Corley D. Aminosalicylate (ASA) use during pregnancy is not associated with increased adverse events or congenital malformations (CM) in women with inflammatory bowel disease (IBD) Gastroenterology. 2006; 130 (Suppl 2): A-40.
54. Jarnerot G., Into-Malmberg M.B. Sulphasalazine treatment during breast feeding. Scand. J. Gastroenterol. 1979; 14(7): 869–71.
55. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy. N. Engl. J. Med. 1998; 338(16): 1128–37.
56. Norjavaara E., deVerdier M. G. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including pregnant women exposed to budesonide. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111(4): 736–42.
57. Kihlstrom I., Lundberg C. Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits. Arzneimittelforschung. 1987; 37(1): 43–6.
58. Willis F.R., Findlay C.A., Gorrie M. J. et al. Children of renal transplant recipient mothers. J. Paediatr. Child. Health. 2000; 36 (3): 230–5.
59. Alstead E.M. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1990; 99(4): 987–94.
60. Francella A., Dyan A., Bodian C., et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology. 2003; 124(1): 9–17.
61. Dejaco C., Angelberger S, Waldhoer T, et al. Pregnancy and birth outcome under thiopurine therapy for inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2005; 128 (suppl 2): A12.
62. Sharkey L., Bredin F., Nightingale A. et al. The use of Cyclosporin A in acute steroid-refractory ulcerative colitis: long term outcomes. J. Crohns Colitis. 2011; 5(2): 91–4.
63. Vernia P. Butyrate in the treatment of ulcerative colitis. Dig Liver Dis Suppl. 2007; 1(1). Suppl.: 27–30.
64. Willot S., Noble A., Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: An 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. Inflamm. Bowel Dis. 2011; 17(12): 2521–6.
65. Pardi D. S., Loftus E. V. Jr., Kremers W. K. et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreven-tive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology. 2003; 124(4): 889–93.
66. Казарина А.В., Назарбекова Р.С., Яковенко Э.П. Роль пробиотической терапии в лечении рецидива и поддержании ремиссии язвенного колита. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009; 2: 54–7.
67. Guslandi M. Saccharomyces boulardii plus rifaximin in mesalamine-intolerant ulcerative colitis J. Clin. Gastroenterol. 2010; 44(5): 385.
68. Prantera C., Lochs H., Campieri M. et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23 (8): 1117–25.
69. Shafran I., Burgunder P. Adjunctive antibiotic therapy with rifaximin may help reduce Crohn's disease activity. Dig. Dis. Sci. 2010; 55 (4): 1079–84.
70. Larson J. Double-blind placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. Obstet. Gynecol. 1997; 90(1): 83–7.
71. Kane S. Managing pregnancy in IBD. Inflammatory Bowel Disease Monitor. 2002; 4: 2–11.
72. Ramalingam T., Box B., Mortensen N.M. Pregnancy delivery and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis. Colon. Rectum. 2003; 46(9): 1292.
73. Ravid A., Richard C.S., Spencer L.M., et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis. Colon. Rectum. 2002; 45(10): 1283–8.
74. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gastroenterol. Clin. North. Am. 2003;32 (1): 323–40.
75. Nicholl M.C. Stomas and pregnancy. J. Obstet. Gynec. 1993; 33(3): 322–4.
76. Esbjorner E., Jarnerot G., Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation Acta Paediatr.Scand. 1987; 76(1): 137–42.
77. Marteau P., Tennenbaum R, Elefant E, et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. Aliment. Pharmaol. Ther. 1998; 12(11): 1101–8.
78. Ost L., Wettrell G., Bjorkhem I., Rane A. Prednisolone excretion in human milk. J. Pediatr. 1985; 106(6): 1008–11.
79. Christensen L.A., Dahlerup J.F., Schmiegelow K. Excretion of azathioprine metabolites in maternal milk. Gut. 2005; 54(suppl VII): A45.

Информационное письмо

VIII Всероссийская конференция

ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Февраль 2014 года

Организатор конференции:

- Московское научное общество по проблемам женского здоровья

Тематика конференции (темы для обсуждения):

- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, эндокринных заболеваний;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- возможности применения хирургических методов лечения;
- организационные вопросы.

Научная программа конференции включает научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, пленарные доклады, лекции.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов): **до 27 декабря 2013 года** – *1 200* рублей, **с 27 декабря** – *1 500* рублей. Опубликование тезисов (одна работа) – *450* рублей.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

Банковские реквизиты
Получатель платежа:
ООО «Медиком»
101000, г. Москва, пер. Архангельский, д. 9, стр. 1, офис 6
ИНН/КПП 7701876688/770101001
ОКПО 66393432, ОГРН 1107746399593
к/с 30101810100000000716
р /с № 40702810900000073111
в ВТБ 24 (ЗАО)
БИК 044525716

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петрова И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения».

Тезисы

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 27 декабря 2013 г. по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»).

E-mail: stv-medicoms@yandex.ru, inozemtseva65@mail.ru

Требования к оформлению тезисов

1. Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 12, через 1 интервал, объем – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см.
2. Название печатается заглавными буквами без сокращений, с новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии). С новой строки, полное официальное название учреждения без сокращений и город.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники.
4. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, Петров Москва, ПетровМосква1).

Тезисы, полученные после 27 декабря 2013 г., а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Адрес оргкомитета:	**127473 Москва, ул. Достоевского, 31/33, корпус А, 7 этаж**
Контактный телефон:	**8 (499) 972-9612, 8 (985) 763-0420**
E-mail:	**inozemtseva65@mail.ru**

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

4. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилии, имена и отчества авторов статьи, их должности и места работы, а также точный почтовый адрес, телефон и адрес электронной почты автора, с которым редакция может вести переписку.

5. Объем статей: не более 10 страниц – для оригинальной, 15 – для лекции и обзора литературы, 6 страниц – для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: название, фамилии и инициалы авторов полное название учреждений, город, страна, введение, цель, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования, их обсуждение, выводы (предпочтительно) или заключения. Отдельно прилагается краткое резюме (не более 250 слов). В конце резюме должны быть представлены ключевые слова.

6. Иллюстрационный материал может прилагаться в ввиде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в редакторах Word, Excel, PowerPoint, а также записанные в программе Adobe Photoshop (расширение файла .tif и с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм), либо на бумаге с максимально четким изображением. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Каждая таблица и рисунок печатается с номером и названием. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков – под ними.

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

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

Пример: *Евсевьева М.Е., Ерёмин В.А., Ященко, Т.В. и др. Соединительнотканный статус и рак молочной железы: морфологические и иммуногистохимические аспекты. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(1): 33–9.*

Pearlstein T., Howard M., Salisbury A. et al. Postpartum depression. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200(4): 357–64.

Dohrmann M.L., Shah H. Pathophysiology of aging. /In: Cardiovascular disease in women. Ed. Winn H.N., Dllserger K.S. INFORMA, London. 2006; 5–8.

Winn H.N., Dllserger K.S. Cardiovascular disease in women. INFORMA, London. 2006; 178 p.

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

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

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

12. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Статьи следует направлять по адресу:
127473 Москва, а/я 82,
Редакция журнала «Проблемы женского здоровья»
Email: redaktorpjz@yandex.ru
Телефон: 8 (499) 972-96-12