

# ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Научное общество  
по проблемам  
женского здоровья



Всероссийское  
научное общество  
кардиологов

Журнал  
«Проблемы женского  
здоровья»  
зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору  
за соблюдением  
законодательства  
в сфере массовых  
коммуникаций  
и охране культурного  
наследия  
Регистрационный  
номер  
ПИ №ФС77-24590  
от 6 июня 2006 г.

Журнал является  
рецензируемым  
изданием

Перепечатка статей  
возможна только  
с письменного  
разрешения  
издательства

Редакция не несет  
ответственности  
за содержание  
рекламных материалов

Периодичность издания  
4 раза в год

Установочный тираж  
10 000 экз.

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

Учредитель и издатель  
ООО «Компания  
Медиком»

Адрес: 127473  
Москва, а/я 82

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
М.Г. ГЛЕЗЕР

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
Ф.Т. Агеев

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Научный редактор  
Р.Т. Сайгитов

Выпускающий редактор  
Т.В. Соловьева

# PROBLEMS OF WOMEN HEALTH



**Society  
of women's health  
problems**



**Society  
of cardiology  
of Russian Federation**

Founder  
and Publisher

«**Medicom  
Company**»

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

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

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

**E-mail:**  
redakciya@gzrf.ru

**EDITOR-IN-CHIEF  
M.G. GLEZER**

**DEPUTY EDITOR  
F.T. Ageev**

**EDITORIAL BOARD**

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

**EDITORIAL COUNCIL**

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

**Research Editor  
R.T. Saygitov**

**Managing Editor  
T.V. Solov'eva**

## СОДЕРЖАНИЕ

## К 110-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ РЕНИНА

*О.А.Кисляк, А.В.Стародубова, Ф.М.Хаутиева*

Возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и защита органов-мишеней у женщин с артериальной гипертонией и метаболическими факторами риска при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II.....	5
---	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*М.Г.Глезер и участники исследования SELena*

Подтверждение безопасности и терапевтического эффекта бетаксолола при лечении легкой и умеренной артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом.....	12
--	----

*Р.Т.Сайгитов, С.В.Семакина, М.Г.Глезер*

Острая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда у мужчин и женщин.....	22
--	----

*Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, Д.С.Поляков*

Гендерные различия в распространенности некоторых сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике.....	28
--	----

*С.Г.Перминова, М.Х.Ибрагимова, Т.А.Назаренко, Т.В.Каширова, В.В.Фадеев*

Особенности заместительной терапии гипотиреоза у женщин в ранние сроки индуцированной беременности.....	31
---	----

*Р.И.Стрюк, Ю.М.Бухонкина, Д.У.Шоикимова*

Возможные причины и характер нарушений сердечного ритма при беременности.....	37
---	----

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*С.Р.Гиляревский*

Стрессовая кардиомиопатия: «новое» заболевание сердца женщин, находящихся в периоде постменопаузы.....	42
--	----

*М.Х.Ибрагимова, Р.Т.Сайгитов*

Нарушение репродуктивной функции женщины и пути ее восстановления.....	51
--	----

## ЛЕКЦИИ

*Л.Б.Лазебник*

Состояние здоровья женского населения Москвы.....	61
---	----

*С.Г.Перминова, М.Х.Ибрагимова, Т.А.Назаренко, Т.В.Каширова, В.В.Фадеев*

Бесплодие и гипотиреоз.....	65
-----------------------------	----

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*И.В.Егоров, В.В.Цурко*

Клинико-диагностические аспекты «старческого» аортального стеноза.....	76
--	----

*А.Н.Баринов*

Синдром хронической боли в спине. Почему и как лечить?.....	80
---	----

ПРЕЗЕНТАЦИИ.....	82
------------------	----

## ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....	84
--------------------------	----

## CONTENTS

## 100 YEARS AFTER THE DISCOVERY OF RENIN

*O.A.Kislyak, A.V.Starodubova, F.M.Hautieva*

<b>Prophylaxis of cardiovascular diseases and protection of target organs in women with arterial hypertension and metabolic risk factors in treatment with blockers of angiotensin II receptors.....</b>	<b>5</b>
--	----------

## ORIGINAL ARTICLES

*M.G.Glezer and participants of SELena trial*

<b>Confirmation of safety and therapeutic activity of betaxolol in treatment of mild and moderate arterial hypertension in women with climacteric syndrome.....</b>	<b>12</b>
---	-----------

*R.T.Saygitov, S.V.Semakina, M.G.Glezer*

<b>Acute heart failure as a complication of myocardial infarction in men and women.....</b>	<b>22</b>
---	-----------

*F.Y.Valikulova, I.V.Fomin, D.S.Polyakov*

<b>Gender differences in prevalence of certain of cardiovascular diseases in patients with diabetes on an outpatient basis.....</b>	<b>28</b>
---	-----------

*S.G.Perminova, M.H.Ibragimova, T.A.Nazarenko, T.V.Kashirova, V.V.Fadeev*

<b>Characteristics of replacement therapy of hypothyroidism in women in early terms of induced pregnancy.....</b>	<b>31</b>
---	-----------

*R.I.Stryuk, Y.M.Buhonkina, D.U.Shoikiemova*

<b>Possible reasons and characteristics of heart rate disorders in pregnant women.....</b>	<b>37</b>
--	-----------

## REVIEWS

*S.R.Gilyarevskiy*

<b>Stress cardiomyopathy: «new» disease in postmenopause women.....</b>	<b>42</b>
---	-----------

*M.H.Ibragimova, R.T.Saygitov*

<b>Disturbance of reproductive function in women and the ways of its recovery.....</b>	<b>51</b>
--	-----------

## LECTURES

*L.B.Lazebnik*

<b>A state of women health in Moscow.....</b>	<b>61</b>
---	-----------

*S.G.Perminova, M.H.Ibragimova, T.A.Nazarenko, T.V.Kashirova, V.V.Fadeev*

<b>Infertility and hypothyroidism.....</b>	<b>65</b>
--	-----------

## DOCTOR'S GUIDE

*I.V.Egorov, V.V.Tsurko*

<b>Clinical and diagnostic aspects of senile aortic stenosis.....</b>	<b>76</b>
---	-----------

*A.N.Barinov*

<b>Chronic back pain syndrome. Why and how could we treat it?.....</b>	<b>80</b>
--	-----------

<b>PRESENTATIONS.....</b>	<b>82</b>
---------------------------	-----------

## INFORMATION

<b>Instructions for Authors.....</b>	<b>84</b>
--------------------------------------	-----------

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗАЩИТА ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и поражений органов-мишеней у женщин является одной из важнейших задач здравоохранения. В основу такой профилактики положены принципы коррекции существующих факторов риска, прежде всего, артериальной гипертензии и метаболических факторов риска (ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена), распространенность которых у женщин особенно высока. В связи с этим профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин должна заключаться в комплексной немедикаментозной и медикаментозной терапии АГ, включающей препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая способствовала бы одновременно и профилактике сахарного диабета. В последние годы для этих целей все чаще применяются блокаторы рецепторов ангиотензина, которые не только являются эффективными, патогенетически обоснованными средствами для контроля АД, но способны влиять на инсулинорезистентность и вызывать регресс поражений органов-мишеней.

**Ключевые слова:** женщины, гипертензия, метаболический синдром, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

## ABSTRACT

Prophylaxis of cardiovascular diseases and target organs lesions in women is one of important problems of public health service. The basis of such prophylaxis is correction of present risk factors, mostly arterial hypertension and metabolic risk factors (obesity, dyslipidemia, and disorders of carbohydrate metabolism). The prevalence of these diseases in women is very high. Prophylaxis of cardiovascular diseases in women must consist in complex medicinal and non-drug treatment of arterial hypertension, including renin-angiotensin-aldosterone blockers. These medications can be used for simultaneous prophylaxis of diabetes. Blockers of angiotensin receptors are frequently used for this purpose last years. They are effective for controlling of blood pressure, and they are able to influence insulin resistance and to induce a regression of target organs lesion.

**Key words:** women, hypertension, metabolic syndrome, angiotensin II receptors blockers.

О.А.Кисляк,  
А.В.Стародубова,  
Ф.М.Хаутиева

Российский  
государственный  
медицинский  
университет

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Кисляк**  
**Оксана Андреевна,**  
доктор медицинских  
наук, профессор,  
заведующая кафедрой  
госпитальной терапии  
РГМУ

**Адрес:** 115487 Москва,  
ул. Академика  
Миллионщикова, д.1

**В** России численность женщин старше 50 лет, т.е. находящихся в перименопаузальном периоде, составляет 38,9 млн. (26,8% всего населения). В настоящее время в связи с изменением возрастной структуры населения болезни женщин, возникающие в эти периоды, занимают особое место. В Российской Федерации остаются высокий уровень смертности и низкая ожидаемая продолжительность жизни не только мужчин, но и женщин. Ожидаемая продолжительность жизни женщины составляет 72 года, что на 8 лет меньше, чем в развитых странах. Основной причиной смертности как у мужчин, так и у женщин являются сердечно-сосудистые заболевания и, прежде всего, ишемическая болезнь сердца (ИБС). У современной женщины в возрасте 50 лет шансы развития в дальнейшем ИБС составляют 46%, смерти от ИБС – 31%.

Распространенность факторов риска в женской популяции достаточно велика. Так, по некоторым данным, до 50% женщин страдают артериальной гипертензией (АГ). В общей популяции артериальное давление (АД) растет с возрастом, причем систолическое АД (САД) повышается в течение всей жизни у лиц обоих полов, однако, по данным исследования NHANES III, в более ранние годы жизни среднее САД выше у мужчин. Диастолическое АД (ДАД) повышается с возрастом одинаково и у мужчин, и у женщин, а затем снижается, в основном, в связи с повышением жесткости крупных артерий. Что касается распространенности АГ в популяции мужчин и женщин, то, по данным С.А.Шальновой и соавт., до возраста 50 лет в нашей стране отмечается преобладание гипертензии в группе мужчин [1]. Затем во всех возрастных категориях распространенность АГ выше у женщин, причем 77% всех больных АГ составляют лица

старше 50 лет, большинство из которых – женщины. Именно данная возрастная категория женщин является объектом пристального внимания при решении вопроса о лечении АГ.

У женщин велик процент и других факторов риска, так, около 30% женщин страдают ожирением. Сочетание нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска в 5,9 раз, что значительно выше, чем у мужчин. Особое место в ряду факторов риска у женщин занимает метаболический синдром, включающий несколько факторов риска: абдоминальное ожирение, АГ, нарушения углеводного обмена, дислипидемию. У женщин, особенно в постменопаузе, его распространенность выше, чем у мужчин соответствующего возраста. Метаболический синдром связан не только с риском сердечно-сосудистых заболеваний, но и с риском развития сахарного диабета. В исследовании Swedish Obese Subjects Study 78% женщин, большинство из которых были в возрасте старше 50 лет, имели, по меньшей мере, один из следующих факторов риска: гиперинсулинемию, повышение уровня триглицеридов, глюкозы, холестерина, пониженный уровень липопротеинов высокой плотности и АГ. В исследовании San Antonio Heart Study было показано, что у женщин риск сердечно-сосудистой смерти при наличии метаболического синдрома и сахарного диабета выше, чем у мужчин (рис. 1) [2]. С другой стороны, распространенность сахарного диабета в европейской популяции по результатам исследования DECODE у женщин в возрасте старше 50 лет становится достоверно больше, чем у мужчин (рис. 2) [3].

В связи с этими данными профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин должна заклю-

чаться в комплексной немедикаментозной и медикаментозной терапии АГ, которая способствовала бы одновременно и профилактике сахарного диабета [4]. Хорошо известно, что ведущая роль в регуляции АД по праву принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [5]. Как известно, с возрастом активность ренина в плазме и, как следствие, активность РААС имеют тенденцию к снижению. Однако было показано, что у женщин активность ренина плазмы в период постменопаузы повышается. Исследования также показывают, что в данный период у женщин повышается активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в яичниках, в то время как в плазме она остается прежней. Считается, что это является причиной повышенного локального образования ангиотензина II (АТII) в яичниках. Высвобождение АТ из яичников у женщин может играть важную роль в развитии повышенной натрий-чувствительности, так как известно, что с возрастом у женщин АД становится соль-чувствительным в большей степени, чем у мужчин. АТII способен непосредственно влиять на уровни АД у женщин в постменопаузе, что проявляется в выраженной почечной вазоконстрикции, стимуляции синтеза супероксида, уменьшении биодоступности NO, повышении активности метаболитов окислительного стресса. В связи с повышенной активностью РААС в период постменопаузы и при метаболическом синдроме особенно полезны такие антигипертензивные препараты, как ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Они являются препаратами выбора у пациентов с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, а у пациентов без сахарного диабета могут отсрочить его возникновение. В целом ряде исследований, таких как CAPP, HOPE, LIFE,

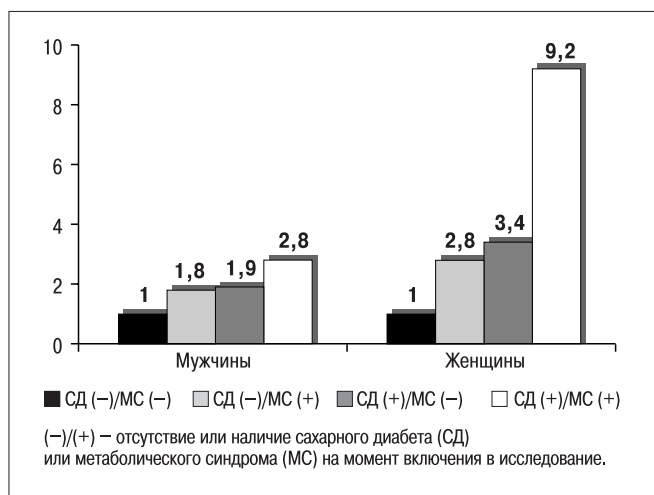


Рисунок 1. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности в исследовании San Antonio Heart Study, 2004 [2]

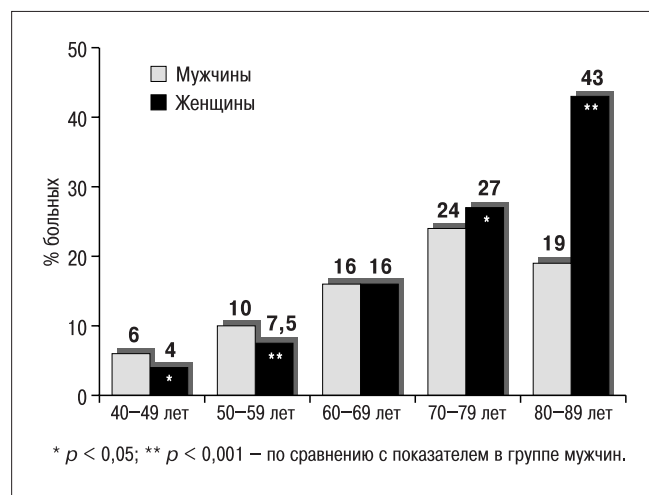


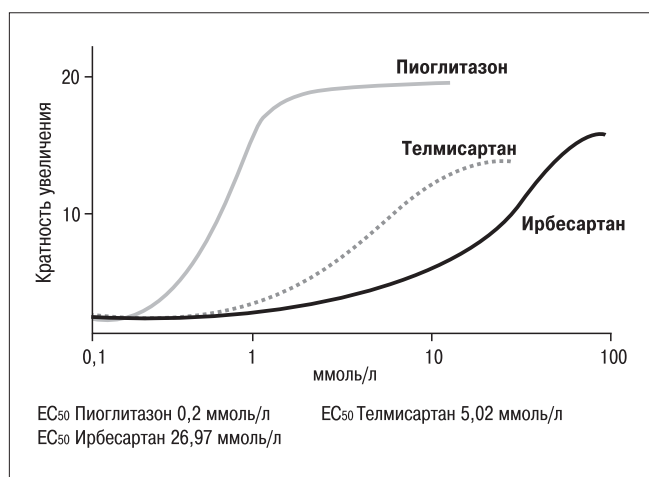
Рисунок 2. Распространенность сахарного диабета в европейской популяции в исследовании DECODE [3]



SCOPE и др., показано, что именно применение ИАПФ и БРА у пациентов с АГ позволяет уменьшить не только риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, но и частоту возникновения новых случаев сахарного диабета.

В последние годы все больше внимания привлекают блокаторы рецепторов ангиотензина. БРА не только являются эффективными, патогенетически обоснованными средствами для контроля АД, но способны влиять и другие составляющие метаболического синдрома (нарушение жирового и углеводного обмена). Данный эффект в той или иной мере характерен для большинства БРА, так как блокада РААС сама по себе способна уменьшать инсулинорезистентность [6]. Последние экспериментальные работы показали, что дифференцировка адипоцитов играет важную роль в возникновении инсулинорезистентности. Она идет преимущественно двумя путями. АТII способствует переходу преадипоцитов в «большие» адипоциты с низким уровнем дифференцировки, которые в больших количествах продуцируют интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ , что, как известно, оказывает неблагоприятное действие на эндотелиальную функцию, одновременно снижается чувствительность тканей к инсулину. При использовании БРА процесс дифференцировки преадипоцитов принципиально изменяется — они переходят в «малые» адипоциты, характеризующиеся высокой степенью дифференцировки, которые способны продуцировать значительные количества адипонектина, что повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию.

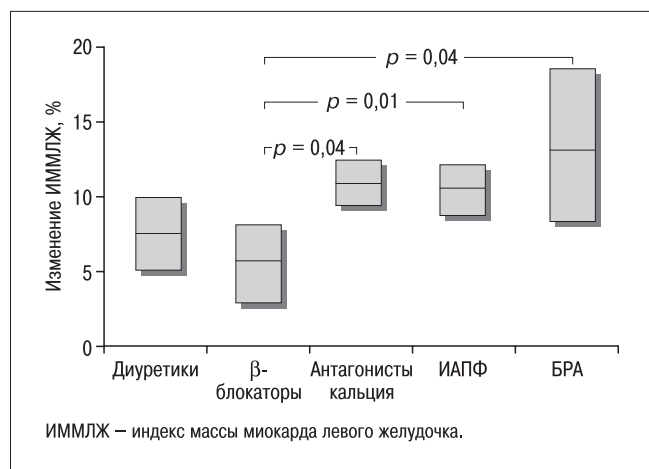
Однако, как указано в Рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома 2007 г., к препаратам из группы БРА, которые обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR $\gamma$  рецепторам, относятся только телмисартан и ирбесартан (рис. 3) [7]. Это связано с тем, что процесс дифференцировки адипоцитов в огромной степени зависит не только от влияния АТII, но и от активности PPAR $\gamma$  (пероксисом-пролифератор-активируемых рецепторов  $\gamma$ ). При нарушениях активации PPAR $\gamma$  тормозится экспрессия генов, способствующих связыванию свободных жирных кислот, что ведет к инсулинорезистентности, нарушениям углеводного, липидного обмена и опосредованно к усилению активности РААС. Хорошо известно, что активированные PPAR $\gamma$ -рецепторы являются терапевтической целью при лечении инсулинорезистентности, сахарного диабета и метаболического синдрома. Агонисты PPAR $\gamma$ -рецепторов (пиоглитазон, розиглитазон) известны как стимуляторы дифференцировки



**Рисунок 3. Активация PPAR $\gamma$ -рецепторов в эксперименте [8]**

адипоцитов, и существует гипотеза, что снижение дифференцировки адипоцитов является причиной сахарного диабета 2 типа. Более того, показано, что активация PPAR $\gamma$ -рецепторов, как полная, так и частичная, приводит к усилению процессов перехода преадипоцитов в «малые» адипоциты. Это, в свою очередь, ведет к повышению выработки адипонектина и повышению чувствительности тканей к инсулину, то есть, по сути, активация PPAR $\gamma$ -рецепторов так же полезна и необходима при наличии метаболических факторов риска, как и блокада РААС с помощью БРА.

Еще одним положительным свойством БРА является их положительное влияние на органы-мишени, выражающееся в предотвращении их поражения или в развитии регресса уже имеющихся изменений. В целом ряде клинических исследований (LIFE, RENAAL) было показано, что БРА способны вызывать значительный регресс поражений органов-мишеней, ассоциированных с метаболическим синдромом, таких как гипертрофия левого желудочка (рис. 4)



**Рисунок 4. Влияние антигипертензивных препаратов на регресс гипертрофии левого желудочка [9]**

и нефропатия [10]. Следует учитывать и тот факт, что по данным суточного мониторинга АД (СМАД), проведенного в России (исследования DESIRE), у женщин выявляются более высокие среднесуточные и максимальные уровни САД [11]. Кроме того, у них наблюдается большая вариабельность САД за сутки и особенно в ночные часы, большая частота нарушений суточного ритма АД, в частности, большая частота таких типов нарушения, как недостаточное снижение АД в ночные часы (non-dipper) и night-picker. Как известно, многие из этих неблагоприятных характеристик СМАД играют решающую роль в возникновении поражений органов-мишеней и сердечно-сосудистого ремоделирования, в особенности, гипертрофия левого желудочка.

Гипертрофия левого желудочка является независимым фактором сердечно-сосудистого риска у пациентов с различной патологией, в том числе с артериальной гипертензией. Точный механизм, ответственный за повышение частоты сердечно-сосудистых событий при гипертрофии левого желудочка, не до конца ясен. Вероятно, играет роль как повышение потребности миокарда в кислороде и снижение коронарного резерва, так и предрасположенность к возникновению жизнеугрожающих аритмий. Гипертрофия левого желудочка, возникающая у больных с АГ, характеризуется увеличением размеров кардиомиоцитов, фибробластов, накоплением коллагена, инфильтрацией моноцитами и лимфоцитами, развитием интерстициального фиброза, что приводит к нарушению коронарной микроциркуляции и снижению сначала диастолической, а затем и систолической функции миокарда, несмотря на нормальные анатомические характеристики коронарных артерий. Патогенез гипертрофии левого желудочка у больных с АГ довольно сложный. Риск развития гипертрофии увеличивается с возрастом у женщин в большей степени, при наличии генетической предрасположенности, избыточной массе тела, потреблении большого количества соли, злоупотреблении алкоголем, повышенной вязкости крови и, конечно, высоком АД. При наличии сахарного диабета у пациентов с гипертензией гипертрофия левого желудочка выявляется в 80% случаев. По нашим данным, для женщин с АГ в постменопаузальном периоде при наличии метаболических факторов риска, особенно при наличии ожирения, характерны существенно большие значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (см. табл.). В связи с этим использование антигипертензивных препаратов с доказанным влиянием на гипертрофию левого желудочка, а именно БРА, у женщин в постменопаузальном периоде с АГ является наиболее целесообразным.

Таблица

Значения ИММЛЖ в зависимости от ИМТ у женщин с АГ в постменопаузальном периоде

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Число наблюдений	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	p
< 25	18	81,1 ± 22,3	0,0002
≥ 25	62	104,9 ± 23,4	

В качестве примера влияния БРА на гипертрофию левого желудочка можно привести результаты исследования SILVHIA, в котором было показано, что при использовании ирбесартана (Апровель) к 48 нед лечения ИММЛЖ уменьшается на 16%, что достоверно больше, чем при использовании ателолола (рис. 5). Впоследствии преимущества ирбесартана были подтверждены и при сравнении его с амлодипином. Через 6 мес лечения этими препаратами в группе ирбесартана ИММЛЖ уменьшился на 25%, а в группе амлодипина – на 13% [12].

Лечение ирбесартаном пациентов с гипертрофией левого желудочка представляет интерес и в связи с тем, что в некоторых исследованиях было показано, что данный препарат достоверно уменьшает продолжительность интервала QT (с 56 до 45 мсек) и корригированного интервала QT (с 57 до 44 мсек) через 48 нед лечения. Этот эффект следует рассматривать как положительный в свете имеющегося у пациентов с гипертрофией левого желудочка высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий. Было также выявлено, что ирбесартан может играть положительную роль в поддержании синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с мерцательной аритмией [13]. В частности, в исследовании, в котором 159 пациентам проводилась кардиоверсия, сравнивалась эффективность лечения амиодароном или амиодароном в сочетании с ирбесартаном. Через 2 мес наб-

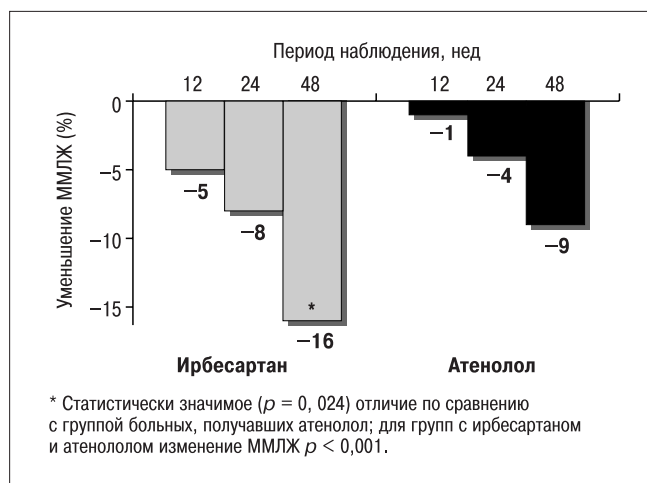
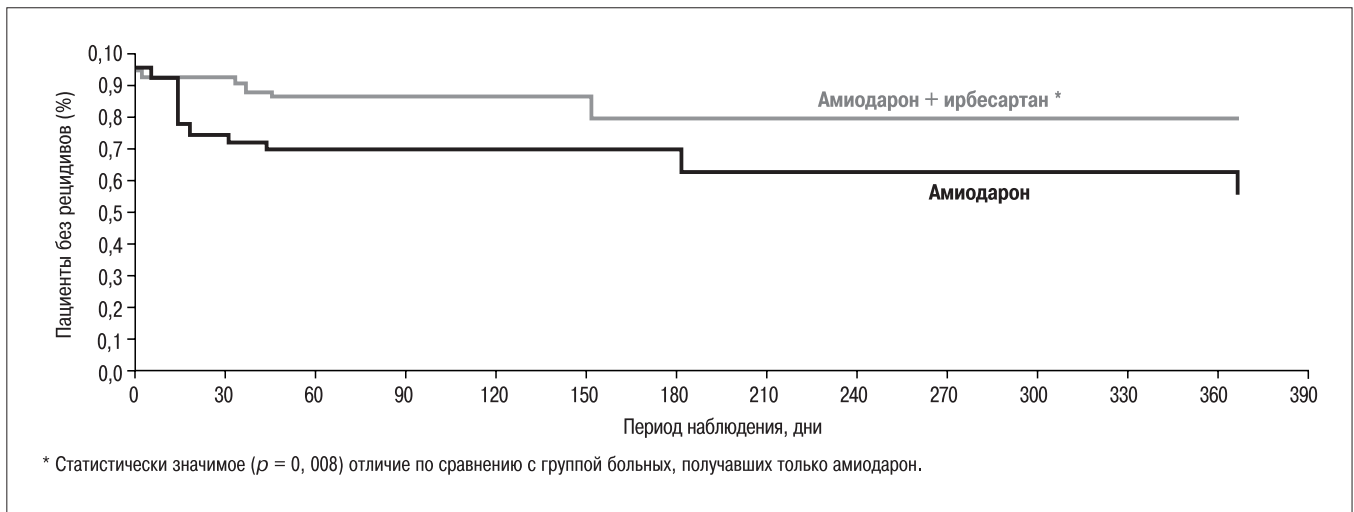


Рисунок 5. Результаты исследования SILVHIA [12]





**Рисунок 6. Поддержание синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с мерцательной аритмией [13]**

людения в группе монотерапии амиодароном рецидивы мерцательной аритмии регистрировались достоверно чаще, чем в группе амиодарона в сочетании с ирбесартаном (рис. 6).

Наряду с сердцем важнейшими органами-мишенями, характеризующими наличие распространенной сосудистой патологии, являются почки. Наличие АГ приводит к последовательным структурным и

морфологическим изменениям в почках, таким как расширение внутриклубочковых капилляров, пролиферация клеток мезангия, отложение фибрина, редукция капиллярного русла, накопление экстракапиллярного матрикса и, в конечном счете, ведет к прогрессированию гломерулосклероза и интерстициального фиброза. К основным механизмам прогрессирования поражения почек при АГ относятся ге-

динамические (повышение системного и внутривисцерального давления), иммуновоспалительные (влияние цитокинов, фактора некроза опухоли, непосредственное повреждение вследствие воспаления), тубулоинтерстициальные (протеинурия), гемокоагуляционные (усиление экссудации белков-прокоагулянтов, тромбосана, активация первичного и вторичного гемостаза), метаболические (нефротоксическое действие липидов и кальция).

Следствием структурного и морфологического изменения почек и развития гломерулосклероза является прогрессирующее нарушение функции почек, вплоть до развития терминальной почечной недостаточности (ТПН). По данным Европейской ассоциации нефрологов, гипертензия как причина ТПН обнаруживается в 7–13% случаев хронической почечной недостаточности. В США гипертензия является второй по частоте причиной развития ТПН (29%) после диабета (36%). Учитывая, что у пациентов с сахарным диабетом распространенность АГ очень высока (в исследовании ARIC показано, что в течение 30 лет АГ формируется у 67% больных диабетом 2 типа), становится ясным, что почти у половины пациентов с ТПН существует непосредственная связь с АГ. При АГ почки рано становятся ведущим органом-мишенью. Своевременная клиническая и лабораторная диагностика поражения почек способствует не только оценке состояния функции почек, но и дает возможность определить риск у пациентов с АГ, так как признаки поражения почек имеют высокую прогностическую ценность как в отношении развития ТПН, так и сердечно-сосудистой заболеваемости, и смертности. Согласно Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (второй пересмотр, 2004 г.) к ранним проявлениям патологии почек при АГ относят небольшое повышение уровня креатинина (у мужчин 115–133 мкмоль/л, у женщин 107–124 мкмоль/л) и микроальбуминурию (30–300 мг/сутки, отношение альбумин/креатинин в моче  $\geq 22$  мг/г у мужчин и  $\geq 31$  мг/г у женщин) [14].

Если повышение уровня креатинина – непосредственное свидетельство ухудшения функционального состояния почек, то микроальбуминурия, по результатам целого ряда исследований, является не только показателем, определяющим поражение почек, но служит также надежным прогностическим критерием у пациентов с АГ. Так, у пациентов с АГ и микроальбуминурией чаще отмечается возникновение таких осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, поражения других органов-мишеней (периферических артерий, гипертрофия левого желудочка и т.д.). Поэтому снижение уровня микроальбуминурии

является важным аспектом лечения пациентов с АГ. Особенно значимо влияние микроальбуминурии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности при сахарном диабете. В этом случае микроальбуминурия является даже более сильным предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой смертности, чем повышение ДАД, уровня холестерина, курение. Наличие микроальбуминурии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом в 1,8 раз повышает относительный риск сердечно-сосудистых событий, в 2 раза – риск смерти от всех причин и в 3 раза увеличивает число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Положительный эффект антигипертензивного лечения при патологии почек доказан во многих исследованиях с использованием, прежде всего ИАПФ и БРА, что вполне объяснимо как с точки зрения патофизиологической основы АГ, так и с позиций нефропротекции. Поэтому в Европейских и Российских рекомендациях сформулированы предельно ясные предложения по использованию ингибиторов АПФ и БРА в качестве препаратов выбора при поражении почек и протеинурии [15]. Особенно подчеркивается необходимость применения этих препаратов при диабетической нефропатии. В то же время показано, что обеспечение блокады РААС имеет большое значение не только для пациентов с сахарным диабетом, но и у всех больных с АГ, так как она способствует предотвращению и обратному развитию нефросклероза даже в большей степени, чем достижение контроля АД. Существенный вклад в создание этих рекомендаций внесли исследования IRMA-2 и IDNT, которые проводились с применением ирбесартана [16]. Так, в исследовании IDNT у пациентов с сахарным диабетом, нефропатией и АГ, получавших ирбесартан, отмечалось 23% снижение риска возникновения ТПН ( $p = 0,004$ ) по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин. Причем данное снижение риска наблюдалось при отсутствии различий в выраженности снижения АД.

В исследовании IRMA-2 у пациентов с сахарным диабетом и микроальбуминурией было убедительно показано, что уровень экскреции альбумина с мочой при лечении ирбесартаном достоверно снижается ( $p < 0,001$ ). Уровень экскреции альбумина с мочой через 24 мес снизился в группе пациентов, получавших 150 мг ирбесартана на 24%, а в группе пациентов, получавших 300 мг ирбесартана – на 38% в то время, как в контрольной группе он оставался неизменным (–2%). Нормализация уровня экскреции альбумина с мочой наблюдалась у 34% пациентов при лечении ирбесартаном в дозе 300 мг,

что достоверно отличалось от показателя в группе контроля ( $p = 0,006$ ) (рис. 7).

Таким образом, в комплекс мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поражения органов-мишеней, особенно при наличии гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии, и лечению АГ у женщин с метаболическими факторами риска в постменопаузальном периоде, безусловно, целесообразно включать блокаторы рецепторов ангиотензина. Препараты этого класса в настоящее время доказали не только свою высокую антигипертензивную эффективность, прекрасную переносимость, но и наличие у них целого ряда благоприятных органопротективных эффектов, что способствует значительному снижению смертности от сердечно-сосудистых причин при их применении.

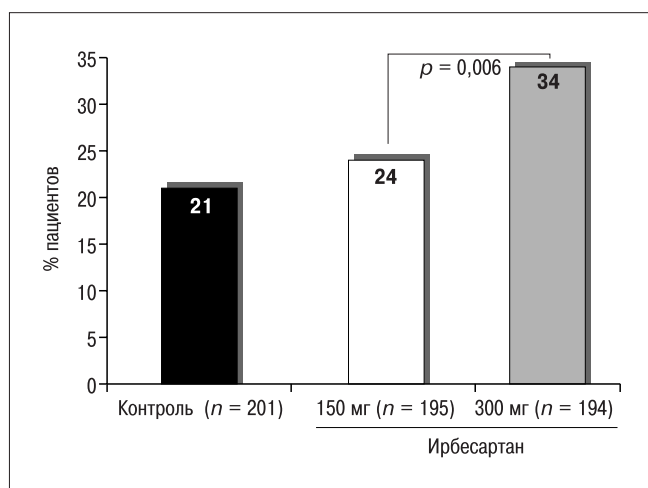


Рисунок 7. Исследование IRMA-2: нормализация экскреции белка с мочой [16]

## ЛИТЕРАТУРА

- Шальнова С.А. Эпидемиология артериальная гипертензии. В кн. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой. М., Медиа Медика, 2005; 79–95.
- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004; 110(10): 1251–7.
- Peterson S., Peto V., Rayner M., et al. European cardiovascular disease statistics. 2nd Ed. London, British Heart Foundation, 2005.
- Collins P., Rosano G., Casey C., et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2028–40.
- Unger T. Blood pressure lowering and renin angiotensin system blockade. *J Hypertens Suppl*. 2003; 21(6): 3–7.
- Lucius R., Galliant S., Busche S., et al. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. *Cell Mol Life Sci*. 1999; 56: 1008–19.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007 (приложение 2); 26.
- Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I., et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004; 43: 993–1002.
- Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003; 115(1): 41–6.
- Чазова И.Е. Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений – не только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE). Артериальная гипертензия. 2003; 1: 5–8.
- Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE. Гендерные различия. Проблемы женского здоровья. 2007; 1: 5–15.
- Malmqvist K., Kahan T., Edner M., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens*. 2001; 19: 1167–76.
- Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M.G., et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; 106: 331–6.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004 (приложение); 19.
- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Task Force of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertension*. 2007; 25: 1105–89.
- Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345: 870–8.

# ПОДТВЕРЖДЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА БЕТАКСОЛОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

## Исследование SElena (Confirmation of Safety and Efficacy of Lokren treatment in menopausal woman with mild and moderate hypertension)

### РЕЗЮМЕ

Открытое многоцентровое исследование-наблюдение проводилось с января 2006 г. по март 2007 г. в 22 исследовательских центрах в 13 городах Российской Федерации. Под наблюдением находились 247 женщин (средний возраст  $57 \pm 5$  лет) в постменопаузе со слабой или умеренной выраженностью климактерической симптоматики и артериальной гипертензией (в среднем АД систолическое  $160 \pm 10$  мм рт. ст., диастолическое —  $97 \pm 5$  мм рт. ст., ЧСС —  $76 \pm 8$  уд/мин), продолжительностью  $7,8 \pm 6,8$  лет. В течение 12 нед женщины получали лечение высокоселективным  $\beta$ -адреноблокатором бетаксололом (Локрен) в суточной дозе 20 мг. После 4 нед терапии 78 (32%) женщинам дополнительно был назначен гипотиазид в дозе 12,5 или 25 мг. К 12 нед терапии у 88% пациенток достигнуты целевые значения АД, при этом систолическое АД составило  $126 \pm 10$  мм рт. ст., диастолическое —  $78 \pm 6$  мм рт. ст., ЧСС —  $63 \pm 6$  уд/мин. Отмечено достоверное уменьшение исходно повышенного пульсового АД (с 62 до 48 мм рт. ст.). Достоверно улучшалось качество жизни, оцененное по впроснику SF-36. Не выявлено существенного изменения в биохимических показателях крови. Нежелательные явления, главным образом, брадикардия и гипотония, отмечены у 23 (9,3%) женщин. Таким образом, назначение Локрена в дозе 20 мг при необходимости в сочетании с гипотиазидом позволяет улучшить самочувствие, качество жизни и достичь целевых значений АД у большинства женщин, страдающих артериальной гипертензией в постменопаузе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, постменопауза, бетаксолол, безопасность.

### АБСТРАКТ

Open-labeled multicenter observation trial was carried out since January, 2006 to March, 2007 in 22 research centers in 13 cities of Russian Federation. 247 women (mean age  $57 \pm 5$  years) in postmenopause with mild and moderate climacteric symptoms and arterial hypertension (mean systolic/diastolic blood pressure  $160 \pm 10 / 97 \pm 5$  mmHg, and heart rate equal  $76 \pm 8$  beats/min), duration of disease was  $7.8 \pm 6.8$  years. During 12 weeks women were treated with high elective  $\beta$ -adrenoceptor antagonist betaxolol (Lokren) 20 mg daily. 78 (32%) of women needed additional treatment with hypotiazide 12.5 or 25 mg daily after 4 weeks of therapy. 88% of patients achieved target level of blood pressure by 12 week. Systolic blood pressure was  $126 \pm 10$  mmHg, diastolic —  $78 \pm 6$  mmHg, heart rate was  $63 \pm 6$  beats/min. Significant decrease of initially high pulse blood pressure from 62 to 48 mmHg was registered. Quality of life, valued by SF-36 questionnaire, was improved. Significant changes of biochemical characteristics weren't registered. Bradycardia and hypotension were main side effects observed in 23 (9.3%) women. Therapy of arterial hypertension with Lokren 20 mg daily, with addition of hypotiazide in case of need can improve state of health, quality of life and to reach target levels of blood pressure in most of women with arterial hypertension in postmenopause.

**Key words:** arterial hypertension, postmenopause, betaxolol, safety.

**М.Г.Глезер и участники исследования SElena\***  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

 **ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Глезер Мария Генриховна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний ММА им. И.М. Сеченова, ГКБ № 59  
Адрес: 119992 Москва, ул. М.Трубецкая, 8, стр. 2

Известно, что 30% своей жизни женщина проводит в период постменопаузы. С наступлением менопаузы частота развития артериальной гипертензии (АГ) значительно увеличивается, и 50–75% женщин в возрасте старше 55 лет имеют повышенное артериальное давление (АД). В генезе АГ в постменопаузе решающую роль играет дефицит эстрогенов, развившийся в связи с угратой функции яичников. Указывают также на роль снижения прогестерона при сохраняющемся относительно нормальном или даже повышенном уровне тестостерона. Эти гормональные сдвиги приводят, с одной стороны, к активации ренин-ангиотензин альдостероновой и симпатической нервной системы, с другой стороны — к задержке натрия и жидкости, увеличению вхо-

\* Н.В.Ковалева (Владивосток), М.В.Архипов (Екатеринбург), И.А.Лафтуллин (Казань), Е.Д.Космачева (Краснодар), Ф.Т.Агеев (Москва), Ю.Б.Белоусов (Москва), М.Г.Глезер (Москва), А.Я.Ивлева (Москва), А.А.Кириченко (Москва), М.К.Образцова (Москва), О.Д.Остроумова (Москва), И.Е.Чазова (Москва), Г.И.Лифшиц (Новосибирск), Олейник (Пенза), В.П.Терентьев (Ростов-на-Дону), О.Ю.Кузнецова (Санкт-Петербург), Т.Н.Новикова (Санкт-Петербург), Ю.В.Свириев (Санкт-Петербург), А.Г.Мокеев (Самара), С.В.Шаляев (Тюмень), И.И.Шапошник (Челябинск), Т.А.Петричко (Хабаровск).

дения кальция внутрь клеток. В связи с этим имеется патогенетическое обоснование для применения различных классов лекарственных препаратов и их комбинаций для успешного лечения АГ в постменопаузе [1]. Проявления климактерического синдрома значительно ухудшают самочувствие пациенток и в сочетании с повышенным АД снижают качество их жизни. Жалобы на приливы, ночную потливость и другие проявления климактерического синдрома могут беспокоить от 20 до 50% женщин в перименопаузе [2]. Важно, что у большинства эти проявления проходят в течение первых шести лет после наступления менопаузы, но примерно у 20% женщин они иногда сохраняются более 40 лет [3, 4].

Конечно, в тяжелых случаях течения климактерического синдрома применение современной гормонозаместительной терапии может дать положительный эффект. Однако следует, по-видимому, проводить оценку того, насколько антигипертензивная терапия способна улучшить симптоматику и качество жизни женщин, страдающих от АГ и слабовыраженных проявлений климактерия.

Значительную роль в формировании климактерических проявлений играет, вероятно, повышенная активность симпатической нервной системы [5]. Так, например, известно, что «приливы» сопровождаются выраженной тахикардией. У женщин в постменопаузе наблюдаются нарушения ортостатической устойчивости и чаще всего по типу вторичной гиперсимпатикотонии с выраженной ортостатической тахикардией [6]. Это позволяет надеяться, что назначение таким женщинам  $\beta$ -адреноблокаторов может оказывать положительное действие.

Следует очень строго подходить к выбору препарата для лечения, так как показано, например, что назначение гидрофильного атенолола не приводит к снижению частоты смерти, инфаркта миокарда и инсульта при АГ [7]. Известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы обладают диабетогенным действием, а также неблагоприятным влиянием на липидный обмен [8, 9]. Но в то же время хорошо известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы – настолько разнородная группа препаратов, что каждый ее представитель требует проведения отдельных исследований и нельзя переносить положительные или отрицательные свойства одного из представителей на группу в целом.

Бетаксолол (Локрен) – ультраселективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов. Его селективность выше, чем у метопролола. В отличие от метопролола, бетаксолол имеет двойной путь выведения – печень и почки, что делает возможным его использование при большем числе клинических ситуаций. Отличительной чертой бетаксолола являются

очень большой период полуэлиминации, достигающий 22 часов, и очень низкая вариабельность концентраций в крови, наблюдаемых у разных пациентов. Это обеспечивает длительный, стойкий и предсказуемый гипотензивный и отрицательный хронотропный эффект при приеме бетаксолола.

Целью настоящего исследования являлась оценка терапевтического эффекта и безопасности применения бетаксолола (Локрен) в дозе 20 мг при лечении легкой и умеренной АГ у женщин с климактерическим синдромом в условиях обычной медицинской практики.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** открытое, несравнительное, многоцентровое, продолжительностью 12 нед.

### Критерии включения:

- женщины в возрасте от 49 до 64 лет;
- легкая и умеренная АГ (уровень систолического АД 140–179 мм рт. ст. и диастолического АД 90–109 мм рт. ст.);
- отсутствие антигипертензивной терапии или терапия с неадекватным контролем уровня АД, которая была прекращена не позднее, чем за 3 сут до начала исследования;
- климактерический синдром слабой и умеренной степени выраженности по шкале менопаузального индекса Купермана в модификации Уваровой;
- подписавшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### Критерии не включения в исследование:

- известная непереносимость бетаксолола;
- наличие противопоказаний к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов (выраженная хроническая сердечная недостаточность II–III стадии по В.Х.Василенко, Н.Д.Стражеско, атриовентрикулярная блокада II и III степени, выраженная брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту, артериальная гипотензия, синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду, стенокардия Принцметала);
- комбинированная терапия с сультопридом, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы;
- кардиомегалия без признаков сердечной недостаточности;
- наличие тяжелой АГ и выраженных проявлений климактерического синдрома.

### Выбывание из исследования

Пациентка могла досрочно прекратить участие в исследовании либо по собственному решению в любое время и по любой причине, либо по решению исследователя.



Преждевременно выбывшими из исследования считали женщин:

- потерянных для дальнейшего наблюдения;
- у которых необходимая сопутствующая терапия не разрешена инструкцией по применению Локрена, одобренной официальными инстанциями;
- у которых отсутствие эффекта проводимого лечения требовало назначения другой антигипертензивной терапии;
- у которых возникло сопутствующее заболевание, влияющее на оценку эффективности препарата;
- не соблюдавших требования протокола исследования;
- у которых возникло тяжелое нежелательное явление, требующее, по мнению исследователя, прекращения участия в проекте.

#### Назначавшееся лечение

Препарат бетаксолол (Локрен, Санофи Авентис) назначался в соответствии с одобренной официальными инстанциями инструкцией по применению в дозе 20 мг (1 таблетка ежедневно внутрь). На протяжении всего исследования его доза должна была оставаться неизменной. При необходимости уменьшения дозы пациенты выводились из исследования. На втором визите (третья неделя) или третьем визите (седьмая неделя), если не было достигнуто целевое АД, было возможно добавление к терапии гипотиазида в дозе 12,5 или 25 мг. Доза гипотиазида устанавливалась индивидуально для каждой пациентки в соответствии с инструкцией по применению. Регистрировалась также вся другая сопутствующая терапия.

#### Оценки эффективности и безопасности и схема обследований

Всем пациенткам проводили опрос, включавший в себя сбор жалоб и анамнеза, установление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, детальное физикальное обследование с измерением роста и веса, окружности талии и бедер. Проводилось измерение систолического/диастолического АД и ЧСС в положении сидя, суточное мониторирование АД (СМАД), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и оценка качества жизни по вопроснику SF-36.

Кроме того, оценивался уровень глюкозы, мочевой кислоты, липидный спектр (общий холестерин; триглицериды; холестерин липопротеидов низкой плотности – ЛПНП; холестерин липопротеидов высокой плотности – ЛПВП).

Для оценки степени выраженности климактерического синдрома в исследовании использовалась шкала модифицированного менопаузального индекса Купермана в модификации Уваровой (табл. 1).

Таблица 1

Степень выраженности климактерического синдрома по шкале модифицированного менопаузального индекса Купермана в модификации Уваровой

Симптомы	Выраженность климактерического синдрома		
	слабая	умеренная	тяжелая
Нейровегетативные	10–20	21–30	>30
Метаболические	1–7	8–14	>14
Психоэмоциональные	1–7	8–14	>14
ММИ	<35	35–58	>58

#### Примечание.

ММИ – модифицированный менопаузальный индекс.

Жалобы, возможное возникновение нежелательных явлений, сопутствующую терапию, АД в положении сидя и ЧСС оценивали на всех визитах. ЭКГ и лабораторные исследования проводили повторно на 3 и 12 нед лечения. Суточное мониторирование АД, качество жизни по вопроснику SF-36 повторно проводили на 12 нед лечения.

**Первичная цель:** изучить терапевтический эффект препарата Локрен 20 мг путем регистрации уровня систолического и диастолического давления, показателей СМАД, оценки качества жизни по вопроснику SF-36, оценки факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе индекса массы тела (ИМТ). Основным критерием эффективности были изменение систолического и диастолического АД, оценка количества пациенток, достигших целевого уровня АД (уровень систолического АД < 140 мм рт. ст., диастолического – < 90 мм рт. ст.).

**Вторичная цель:** исследовать безопасность препарата путем сбора информации о нежелательных явлениях, в том числе и клинически значимых отклонений в лабораторных показателях по данным лабораторного исследования.

На схеме 1 приведено графическое изображение схемы исследования.

#### Статистические методы

Данные анализировались методами описательной статистики с использованием программы STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, качественные – частоты и процентов. Проверка на статистическую значимость изменения показателей относительно исходного визита (день 0) проводилась с использованием парного критерия Стьюдента. Для пациентов, досрочно выбывших из исследования, пропущенные данные не замещались.



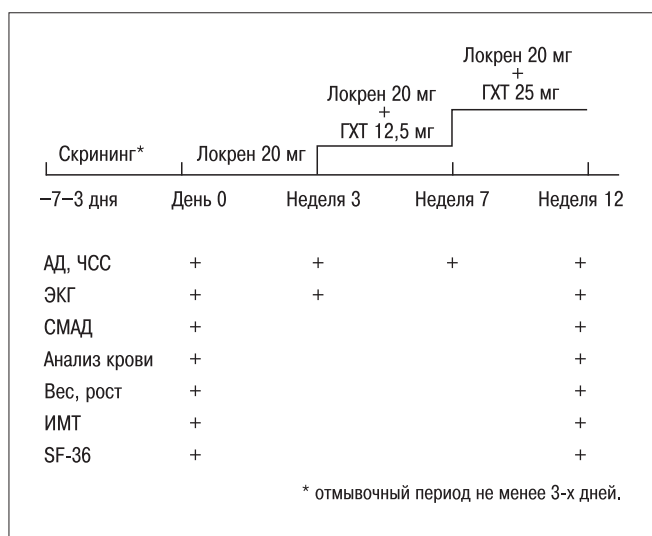


Схема 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 247 женщин в 22 исследовательских центрах. Из них 4 (1,6%) пациентки были исключены из исследования, так как не выполняли требования протокола исследования, две были потеряны для наблюдения. Остальные, 241 пациентка, закончили исследование в соответствии с протоколом.

Средний возраст пациенток составил  $57 \pm 5$  лет, ИМТ – в среднем по группе  $29,6 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>. Индивидуальные значения отношения окружности талии к окружности бедер колебались от 0,60 до 1,42, и в среднем по группе отношение составило  $0,85 \pm 0,11$ . Таким образом, у женщин в постменопаузе масса тела существенно превышает рекомендованные показатели; часто отмечается абдоминальная форма ожирения, увеличивающая риск развития и АГ, и ИБС [10].

Модифицированный менопаузальный индекс у всех пациенток находился в пределах 12–34 баллов, что позволило отнести обследованных женщин к группе с легким течением климактерического синдрома. В среднем он составил  $24,7 \pm 5,3$  балла, при этом слабая выраженность симптомов была выявлена в 74,3%, а умеренная – в 25,7% случаев.

Различные сопутствующие не сердечно-сосудистые заболевания имели 56% женщин. Наиболее часто отмечались заболевания пищеварительной (75 человек, 31,1%) и опорно-двигательной (68 человек, 39,5%) систем. Кроме того, заболевания эндокринной системы зарегистрированы у 65 человек (27,0%), в том числе сахарный диабет – у 26 (10,8%), мочеполовой системы – 58 (24,1%), нерв-

ной – 17 (7,1%), дыхательной системы – 10 (4,1%), кроветворной системы – 2 (0,8%) и кожных покровов – у одной женщины (0,4%).

Частота выявления сопутствующих заболеваний, кроме сахарного диабета, выше, чем, например, зарегистрированы в исследовании ПОЛОНЕЗ [11]. По сравнению с данными исследования РОСА [12], чаще регистрировались заболевания мочевыводящей системы и заболевания щитовидной железы, вдвое больше было отмечено случаев заболеваний опорно-двигательного аппарата и нервной системы. В 1,7 раза больше было заболеваний ЖКТ, однако вдвое меньше было заболеваний органов дыхания. Это обусловлено, по-видимому, тем, что в исследовании SElena включали только женщин, которые, к тому же, были старше тех, кто обычно включается в исследования терапии АГ.

Длительность АГ колебалась от нескольких месяцев до 38 лет и в среднем составила  $7,8 \pm 6,8$  лет. Исходно все пациентки имели первую или вторую степень повышения АД. В среднем эта группа имела АД систолическое  $160 \pm 10$  мм рт. ст., АД диастолическое  $97 \pm 5$  мм рт. ст. и ЧСС, равную  $76 \pm 8$  уд/мин. Следует отметить, что в недавно закончившемся исследовании ПРЕМЬЕРА также отмечено, что среди 1 997 пациентов с АГ 1–2 степени ЧСС составляет в среднем 75 уд/мин, несмотря на то, что 63% из них получали β-адреноблокаторы [13].

Установлено, что повышенная ЧСС является независимым фактором риска как у здоровых людей, так и у пациентов с различными заболеваниями. По данным С.А.Шальной и соавт., повышенная ЧСС у женщин увеличивает риск даже в большей степени, чем у мужчин [14]. По данным Фремингемского исследования, у пациентов с АГ увеличение ЧСС от 60 до 80 и более ударов в минуту увеличивает риск смерти от ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин [15]. Увеличенная ЧСС у женщин в постменопаузе может быть обусловлена увеличением активности симпатической нервной системы и требует соответствующей коррекции.

У 190 (78,8%) женщин проводилась предшествующая терапия антигипертензивными препаратами. Среди используемых препаратов в основном были ингибиторы АПФ (118 женщин, 62,1%) и β-блокаторы (87 женщин, 45,8%), реже – антагонисты кальция (32 женщины, 16,8%), препараты центрального действия (11 женщин, 5,8%), антагонисты к рецептору ангиотензина II (2 пациентки, 1,1%). Таким образом, часть женщин находилась на комбинированной терапии. Однако либо комбинации были неэффективными, либо лечение не-

регулярным, но результаты предшествующей терапии были неудовлетворительными.

### Результаты лечения

В соответствии с условиями протокола все пациентки после отмывочного периода, который составлял не менее 3 дней, были переведены на лечение препаратом Локрен в суточной дозе 20 мг. В соответствии с протоколом, если к 3 нед лечения или в дальнейшем у пациента не было достигнуто целевое АД, к терапии следовало добавить диуретик гипотиазид. Дополнительно гипотиазид был назначен 78 пациенткам (32,4%), из них у 64% препарат использовали в дозе 12,5 мг, а у 36% – в дозе 25 мг.

Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, проводимая терапия привела к достоверному снижению АД и пульса.

Следует также отметить, что проводимая терапия привела к достоверному уменьшению величины пульсового АД, исходно повышенного в данной группе пациенток (*рис. 1*). В настоящее время высокое пульсовое АД рассматривается как самостоятельный фактор риска у пациентов с АГ старших возрастных групп [16–18].

По данным суточного мониторинга, к 12 нед лечения Локреном по сравнению с исходным уровнем уровень систолического АД также достоверно снизился со  $146 \pm 14$  до  $126 \pm 11$  мм рт. ст., или на  $20 \pm 15$  мм рт. ст., а уровень диастолического АД – с  $88 \pm 9$  до  $77 \pm 7$ , или на  $12 \pm 9$  мм рт. ст.

Целевой уровень АД (уровень систолического АД < 140 мм рт. ст. и диастолического АД < 90 мм рт. ст.) в ходе лечения был достигнут у 213 из 241 (88%) женщин. Количество пациенток со снижением АД до целевого уровня на каждом визите представлено в *таблице 3*.

### Эффективность лечения в группе моно- и комбинированной терапии

Проведен анализ эффективности монотерапии препаратом Локрен (163 пациентки, 67,6%) и в группе пациенток, получавших после 4 нед комбинированную терапию с гипотиазидом (78 пациенток, 32,4%). Как видно из данных, приведенных в *таблице 4*, лечение в обоих случаях позволило достичь достоверного снижения АД.

Обращает на себя внимание, что группа женщин, которым в дальнейшем необходимо было добавление гипотиазид, имеют исходно более высо-

Таблица 2

Влияние терапии на показатели АД и ЧСС, измеренные в положении сидя

Параметр	Значение на визите				Изменение, %		
	День 0	Неделя 3	Неделя 7	Неделя 12	Неделя 3	Неделя 7	Неделя 12
Пациенты, абс.	241	239	230	229	239	230	229
САД, мм рт. ст.	$154 \pm 11$	$134 \pm 13^*$	$129 \pm 12^*$	$126 \pm 10^*$	$-20,7 \pm 13,6$	$-25,8 \pm 13,8$	$-28,7 \pm 12,9$
ДАД, мм рт. ст.	$93 \pm 7$	$83 \pm 8^*$	$80 \pm 7^*$	$78 \pm 6^*$	$-9,7 \pm 9,2$	$-12,7 \pm 9,1$	$-14,7 \pm 9,2$
ЧСС, уд/мин	$80 \pm 11$	$65 \pm 8^*$	$64 \pm 7^*$	$63 \pm 6^*$	$-14,5 \pm 10,1$	$-16,4 \pm 11,1$	$-17,0 \pm 10,7$

**Примечание.**

САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД.

\* Статистически значимое отличие ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями до лечения.

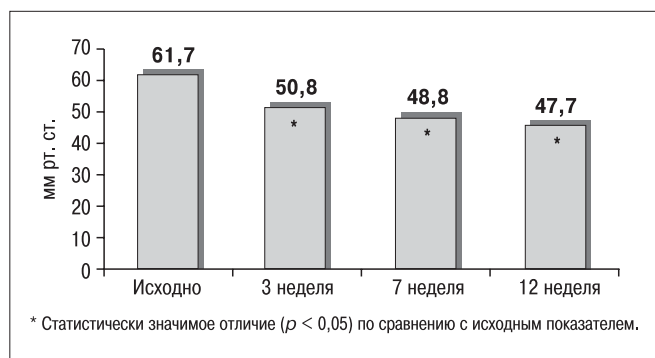


Рисунок 1. Изменение пульсового АД в результате терапии препаратом Локрен или Локрен + гипотиазид у пациенток с АГ в постменопаузе

Таблица 3  
Количество пациенток, у которых достигнут целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.)

Период лечения	Количество пациенток, абс.	Достигнут целевой уровень АД	
		Абс.	%
Через 3 недели	239	122	51,0
Через 7 недель	230	178	77,4
Через 12 недель	231	202	87,4
Всего	241	213	88,4

Изменение АД и ЧСС под влиянием монотерапии Локреном или в комбинации с гипотиазидом

	Значение на визите				Изменение, %		
	День 0	Неделя 3	Неделя 7	Неделя 12	Неделя 3	Неделя 7	Неделя 12
<b>Локрен</b>							
Кол-во	163	161	153	156	161	153	156
САД, мм рт. ст.	153 ± 11	130 ± 12	125 ± 10	124 ± 9	-22,8 ± 13,4	-27,5 ± 13,1	-28,8 ± 13,1
ДАД, мм рт. ст.	92 ± 7	81 ± 8	78 ± 6	77 ± 6	-10,8 ± 9,1	-13,8 ± 8,3	-15,0 ± 9,2
ЧСС, уд/мин	80 ± 11	65 ± 8	64 ± 6	63 ± 6	-14,4 ± 9,9	-16,6 ± 10,7	-17,0 ± 10,7
<b>Локрен + Гипотиазид</b>							
Кол-во	78	78	77	73	78	77	73
САД, мм рт. ст.	158 ± 11	142 ± 12	136 ± 13	130 ± 10	-16,4 ± 13,2	-22,4 ± 14,7	-28,5 ± 12,3
Д АД, мм рт. ст.	95 ± 7	87 ± 7	84 ± 8	81 ± 7	-7,4 ± 8,8	-10,6 ± 10,1	-14,0 ± 9,3
ЧСС, уд/мин	80 ± 11	65 ± 8	63 ± 8	63 ± 7	-14,7 ± 10,7	-16,1 ± 11,9	-17,0 ± 10,7

кие значения систолического и диастолического АД. Это еще раз подтверждает тот факт, что для увеличения эффективности лечения, сокращения сроков достижения целевых значений АД, а соответственно, улучшения комплаентности к лечению при значениях систолического АД, близких к 160 мм рт. ст. и выше, терапию следует начинать с комбинированной терапии или, во всяком случае, быстро переходить к ней. Следует отметить, что выраженность отрицательного хронотропного эффекта препарата Локрена не изменялась в ходе комбинированной терапии с гипотиазидом.

### Оценка качества жизни по вопроснику SF-36

Для оценки качества жизни был использован вопросник SF-36. Как видно из данных, представленных в *таблице 5*, по всем шкалам вопросника,

включая общий балл, у большинства женщин наблюдалось улучшение показателей качества жизни. Важно отметить, что не было случаев ухудшения эмоционального состояния или развития депрессивных состояний, а также расстройств сна, которые считаются характерным для β-адреноблокаторов, особенно обладающих липофильными свойствами. Локрен в этой ситуации может быть более предпочтительным препаратом, так как обладает умеренно липофильными свойствами и в меньшей степени может вызывать этот тип нежелательных появлений. Необходимо заметить, что риск развития депрессий на липофильных β-адреноблокаторах может быть преувеличен. Так, в последнем мета-анализе по влиянию β-адреноблокаторов на пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что индекс по шкале Бека не различается для гидрофильных и липофильных β-адренобло-

Таблица 5

Изменение оценки качества жизни по вопроснику SF-36 в ходе исследования

Параметр	День 0	Неделя 12
Интенсивность боли	56,0 ± 24,0	73,6 ± 23,7*
Общее состояние здоровья	48,3 ± 17,5	58,5 ± 16,1*
Психическое здоровье	49,3 ± 18,1	61,3 ± 14,7*
Физическое функционирование	69,2 ± 19,7	77,7 ± 17,7*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	47,5 ± 39,0	73,0 ± 34,6*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	36,4 ± 37,4	68,5 ± 34,2*
Социальное функционирование	59,3 ± 21,3	75,4 ± 18,7*
Жизненная активность	42,6 ± 18,0	57,1 ± 16,0*
Общий балл	51,5 ± 16,4	67,9 ± 15,1*

Примечание.

\* Статистически значимое отличие ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателем до лечения.

каторов и составляет, соответственно, через 3, 6 и 12 мес лечения 7,8 против 6,3 ( $p = 0,29$ ); 8,7 против 6,3 ( $p = 0,13$ ) и 7,0 против 6,7 ( $p = 0,86$ ) баллов [19].

В ранее проведенных исследованиях у пациентов с АГ отмечено снижение качества жизни, особенно выраженное у женщин. По данным исследования БОЛЕРО, эффективная антигипертензивная терапия может его улучшать [20].

### Нежелательные явления

В течение 12 нед лечения Локреном в виде монотерапии или в комбинации с гипотиазидом у 39 (16,2%) пациенток были зарегистрированы нежелательные явления (табл. 6). В основном у больных отмечались брадикардия, понижение АД, головокружение и общая слабость. У двоих пациенток нежелательные явления были оценены исследовате-

лями как серьезные: у одной из них наблюдалось повышение АД до 190/95 мм рт. ст., у второй — были зарегистрированы существенная гипотензия и снижение ЧСС до 40–50 уд/мин, что повлекло исключение этих пациенток из протокола и изменение терапии. Всего в ходе программы 23 (9,3%) пациентки выбыли из исследования по причине возникновения нежелательных явлений. В ходе исследования случаев смерти зарегистрировано не было.

Имеются данные о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы могут увеличивать или препятствовать программам по снижению веса пациентов, что особенно неблагоприятно для пациентов с сахарным диабетом [21, 22]. У наших пациенток после 12 нед терапии не было отмечено изменения веса, который в начале исследования составил  $78,8 \pm 12,6$  кг, к концу исследования —  $77,7 \pm 12,4$  кг.

Особенно тщательно в этом исследовании оценивали биохимические параметры крови, характеризующие углеводный, липидный и пуриновый обмен, так как неблагоприятные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков в этом отношении хорошо известны и подробно описывались ранее [23–26]. Как видно из данных, представленных в таблице 7, в среднем по группе исследованных существенных изменений в параметрах в ходе лечения препаратом Локрен и его комбинацией с гипотиазидом не выявлено. Общая частота возникновения клинически значимых отклонений в ходе лечения была всего лишь 2,9%: 3,7% для биохимических показателей крови, 0,8% — для показателей общего анализа крови и анализа мочи.

Важно отметить, что не было отмечено существенного изменения уровня глюкозы у женщин с сахарным диабетом, который в среднем составлял  $6,9 \pm 2,1$  ммоль/л в начале лечения и  $7,0 \pm 1,9$  через 12 нед терапии. Не выявлено изменений от исходных значений к 12 нед терапии уровня мочевой кислоты в группе леченных Локреном в виде монотерапии (соответственно  $299 \pm 103$  и  $296 \pm 107$  мкмоль/л) или в комбинацией с гипотиазидом ( $328 \pm 118$  и  $326 \pm 118$  мкмоль/л, соответственно). Вообще час-

Таблица 6

Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе наблюдения

Нежелательные явления	Абс.	%
Хотя бы одно проявление	39	16,2
Брадикардия	23	9,5
Головокружение, слабость	13	5,4
Понижение АД	11	4,6
Тахикардия	2	0,8
Одышка	2	0,8
Впервые выявленный сахарный диабет	1	0,4
Гипертонический криз	1	0,4
Утомляемость	1	0,4
Онемение в кончиках пальцев	1	0,4
Обострение псориаза	1	0,4
Тяжесть в икроножных мышцах	1	0,4
Чувство дискомфорта	1	0,4
Сухой кашель	1	0,4
ОРВИ	1	0,4

Таблица 7

Изменение основных биохимических показателей крови у пациенток с АГ в результате терапии

Показатель	Значение на визите			Изменение, %	
	День 0	Неделя 3	Неделя 12	Неделя 3	Неделя 12
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$5,3 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,2$	$-0,1 \pm 0,9$	$0,0 \pm 0,9$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$309 \pm 108$	$299 \pm 111$	$306 \pm 111$	$-10,4 \pm 85,6$	$-3,6 \pm 90,4$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,5$	$5,7 \pm 1,2$	$5,6 \pm 1,0$	$-0,3 \pm 1,2$	$-0,3 \pm 1,1$
ЛПВП, ммоль/л	$1,5 \pm 0,9$	$2,1 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,4$	$0,6 \pm 1,3$	$0,0 \pm 0,5$
ЛПНП, ммоль/л	$3,7 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,1$	$3,4 \pm 1,0$	$-0,2 \pm 1,1$	$-0,3 \pm 1,1$

тота возникновения нежелательных явлений у пациенток на монотерапии препаратом Локрен существенно не отличалась от частоты нежелательных явлений при лечении комбинацией препарата Локрен с гипотиазидом.

У 39% пациенток исходно на ЭКГ регистрировались изменения, главным образом, в виде гипертрофии левого желудочка и изменений конечной части комплекса, частота этих изменений в ходе лечения практически не изменилась и составила 36,6%. Не было различий в частоте выявляемых изменений на ЭКГ и в группах с моно- и комбинированной терапией.

Таким образом, показано, что лечение препа-

ратом Локрен и его комбинацией с гипотиазидом приводит к существенному улучшению качества жизни пациенток в постменопаузе с легкими или умеренными проявлениями климактерического синдрома. Эта терапия позволяет достичь целевых значений АД у 88% пациенток и нормализовать ЧСС. Терапия препаратом Локрен в суточной дозе 20 мг при однократном приеме или в комбинации с гипотиазидом в дозе 12,5–25 мг хорошо переносится больными, является достаточно безопасной и метаболически нейтральной. Целесообразно при АД, превышающем 160 и 95 мм рт. ст., начинать терапию с комбинации лекарственных препаратов или переходить на нее в короткие сроки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Prior J.C. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews* 1998; 19(4): 397–428.
2. Gold E.B., Sternfeld B., Kelsey J.L., et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463–73.
3. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 52–86.
4. Kronenberg F. Hot flashes: Phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Experimental Gerontology* 1994; 29(3–4): 319–36.
5. Freedman R.R. Hot flashes: Behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 2005; 118(12): 1410.
6. Москаленко Н.П., Глезер М.Г. Изменение кровообращения в ортостатическом положении и при физической нагрузке у женщин с климактерическим синдромом. *Кардиология* 1980; 5: 65–8.
7. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684–9.
8. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
9. Sowers J.R., Bakris G.L. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969–70.
10. Qiao Q. The DECODE Study Group Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 2006; 49(12): 2837–46.
11. Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПОЛОНЕЗ (Эффективность и безопасность энуренала у пациенток с артериальной гипертонией). *Терапевтический архив* 2006; 4: 44–50.
12. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. от имени исследовательской группы. От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). *Consilium medicum* 2004; 2: 18–23.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(2): 73–80.
14. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45–50.
15. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. Jr., Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113(6): 1489.
16. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001; 103: 2579–84.
17. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32(6): 983–8.
18. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28(12): 1462–536.



19. van Melle J.P., Verbeek D.E.P., van den Berg M.P., et al. Beta-blockers and depression after myocardial infarction: a multicenter prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(11): 2209–14.
20. Глезер М.Г. Результаты программы «Базовое лечение и антигипертензивный эффект: препарат Равель СР у пациентов с артериальной гипертензией» (БОЛЕРО). Гендерные аспекты. *Проблемы женского здоровья* 2007; 3(2): 3–10.
21. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(18): 2227–36.
22. UK Prospective Diabetes Study Group UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
23. Глезер М.Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. *Проблемы женского здоровья* 2007; 3(2): 18–24.
24. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2981–97.
25. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9489): 895–906.
26. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

### Прогноз хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин: результаты исследования Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II)

Ранее, в рамках исследования Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II), было показано, что бисопролол снижает летальность от всех причин и уровень заболеваемости у пациентов с ХСН (III–IV класс по NYHA), леченных диуретиками и ингибиторами АПФ. Авторы исследования изучали факторы, ассоциированные с благоприятным прогнозом хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин. Показано, что исходно женщины (19,5% всех пациентов) были старше (средний возраст  $65 \pm 9$  лет и  $60 \pm 11$  лет – в группе мужчин,  $p < 0,001$ ), у них чаще диагностировалась ХСН IV класса (в 21% по сравнению с 16% у мужчин,  $p = 0,005$ ), а также ХСН с неустановленной этиологией (47 и 36%, соответственно). Реже устанавливалась ишемическая природа заболевания (40 и 52%, соответственно). У женщин исходно был отмечен более высокий уровень систолического ( $134 \pm 21$  и  $129 \pm 19$  мм рт. ст., соответственно,  $p < 0,001$ ), но не диастолического АД, чаще регистрировался такой фактор риска, как блокада левой ножки пучка Гиса (у 31 и 25% пациентов, соответственно,  $p = 0,002$ ). Женщины и мужчины с одинаковой частотой принимали сердечные гликозиды, диуретики и нитраты. Вместе с тем женщины реже применяли ингибиторы АПФ (95 и 97%, соответственно,  $p = 0,028$ ), амиодарон (12 и 16%,  $p = 0,026$ ) и аспирин (37 и 43%,  $p = 0,022$ ). В среднем через 1,3 года наблюдения летальные исходы (от всех причин) были зафиксированы у 10% женщин и 16% мужчин ( $p < 0,05$ ). При коррекции с учетом исходных характеристик риск смерти от любой причины у женщин был почти на треть ниже, чем у мужчин – отношение шансов (ОШ) составило 0,64 (0,47; 0,86). Причем это преимущество было отмечено как для случаев смерти от сердечно-сосудистых причин – ОШ 0,64 (0,45; 0,91), так и смерти от причин несердечного происхождения – ОШ 0,11 (0,01; 0,85). Анализ с помощью кривых Каплана–Мейера показал, что низкая частота летальных исходов от любой причины у женщин наблюдалась в группе пациентов, которым к лечению добавили бисопролол (6% по сравнению с 12% в группе мужчин,  $p = 0,01$ ), но не в группе с плацебо (13 и 18%, соответственно,  $p = 0,10$ ). При этом летальность в группе женщин на 100 пациентов в год составила  $5,2 \pm 1,2$  случая, в группе мужчин –  $9,6 \pm 0,8$  случая. После коррекции с учетом исходных характеристик указанные различия подтверждены не были. Таким образом, было показано, что риск смерти у женщин с ХСН существенно ниже, чем у мужчин с таким же заболеванием, и этот эффект не зависит от исходных характеристик пациентов и характера проводимой им терапии.

*Источник. Circulation. 2001 Jan 23;103(3): 375–80. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). Simon T, Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Jaillon P. Department of Pharmacology, INSERM SC4, Paris VI University, Saint Antoine University Hospital, Rue Chaligny, Paris, France.*



# ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

## РЕЗЮМЕ

В исследовании изучались встречаемость и прогностическое значение острой сердечной недостаточности (СН) у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда. Показано, что у женщин с острым инфарктом миокарда риск развития острой СН ( $\geq 2$  класса по Killip) в 1,63 (1,08; 2,47) раза ( $p = 0,02$ ) выше, чем у мужчин. С развитием острой СН и у мужчин, и у женщин связаны такие показатели, как возраст, число сердечных сокращений и уровень глюкозы плазмы крови при поступлении. Кроме того, у мужчин независимыми факторами риска развития острой СН были хроническое обструктивное заболевание легких и инфаркт миокарда в анамнезе, низкое систолическое артериальное давления при поступлении, у женщин – блокада ножек пучка Гиса и депрессия ST электрокардиограммы, зарегистрированной при поступлении. Острая СН при поступлении является независимым фактором риска, увеличивая вероятность летального исхода острого инфаркта миокарда в 5,9 (2,2; 16,0) раза у женщин и в 5,0 (1,5; 16,6) раз – у мужчин. Вместе с тем острая СН, возникшая в стационаре, определяет худший прогноз для мужчин – отношение шансов (ОШ) 18,6 (3,6; 95,8), риск смерти у которых в этом случае почти втрое превосходит таковой у женщин – ОШ 6,2 (2,0; 19,0).

**Ключевые слова:** женщины, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, прогноз.

## ABSTRACT

The occurrence of acute heart failure (HF) in men and women with acute myocardial infarction (AMI) and its prognostic role were investigated in this study. The risk of acute HF ( $\geq 2$  class by Killip classification) in women with AMI was higher than in men – odds ratio (OR) 1.63 (95% CI 1.08; 2.47) ( $p = 0.02$ ). Age, heart rate, glucose plasma level was associated with development of acute HF in men and women. Independent risk factors of acute HF only in men were: chronic obstructive pulmonary disease and MI in past history, low systolic blood pressure at admission. In women independent risk factors were bundle-branch block and ST depression at admission. Acute HF at the time of admission is independent risk factor of lethal outcome of AMI in men – OR 5.0 (1.5; 16.6), and women – OR 5.9 (2.2; 16.0). At the same time, acute HF, occurring in hospital, determines worse prognosis in men – OR 18.6 (3.6; 95.8). Risk of death in this case in men is almost three times higher than in women.

**Key words:** women, acute heart failure, acute myocardial infarction, prognosis.

Р.Т. Сайгитов<sup>1</sup>,  
С.В. Семакина<sup>2</sup>,  
М.Г. Глезер<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 59, Москва;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 20, Москва;

<sup>3</sup> Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

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

Острый инфаркт миокарда по-прежнему остается ведущей причиной смерти в большинстве индустриально развитых стран мира. Заболеваемость (повторный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность – СН, инсульт) и смертность у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда, от 1,5 до 15 раз выше, чем в популяции [1]. Частым и вместе с тем серьезным осложнением инфаркта миокарда является снижение сократительной способности сердца, проявлением которой являются систолическая и диастолическая дисфункция сердца, клинически выраженная СН или сочетание указанных состояний. СН может развиваться непосредственно в острый период инфаркта миокарда, либо явиться поздним осложнением заболевания. По данным международного регистра GRACE, признаки острой СН при поступлении регистрируются у 13% пациентов с подтвержденным острым коронарным синдромом (ОКС) и без диагностированной ХСН в анамнезе. В стационаре острая СН осложняет течение ОКС еще у 5,6% больных [2]. В подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда указанные показатели, вероятно, еще выше. Так, по данным регистра NRM1 (1994–2000 гг.), острая СН при поступлении регистрируется у 20% больных и еще у 8,6% больных в ходе госпитального наблюдения [3]. В когортном исследовании J.Hellermann и соавт. частота СН у пациентов с острым инфарктом миокарда в указанные периоды составила 23 и 15%, соответственно [4].

Данные по частоте развития постинфарктной СН в российской популяции больных немногочисленны. Так, О.В. Аверков и соавт., проанализировав выборку пациентов с ОКС без подъема ST, показали, что признаки СН при поступлении отмечались у 14% больных [5]. Ранее, в рамках сплошного проспек-

тивного исследования случаев ОКС, нами было показано, что острая СН (Killip  $\geq 2$  класса) при поступлении была отмечена у 16,2% больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Еще в 4,5% случаев (у 14,2% больных с инфарктом миокарда и подъемом ST) СН была зафиксирована как госпитальное осложнение основного заболевания [6].

Частота развития острой СН у женщин, согласно многочисленным данным, существенно выше, чем у мужчин, как в общей группе пациентов с ОКС (по данным регистра GRACE, отмечалась у 16 и 11% больных, соответственно;  $p < 0,001$ ) [2], так и в подгруппах больных с инфарктом миокарда [7–10] и НС [9]. Указанное различие находит подтверждение при коррекции риска развития острой СН с учетом возраста больных [8, 10], других учтенных факторов риска [8]. Высокая частота развития постинфарктной СН среди женщин наблюдается и при анализе отдаленных исходов инфаркта миокарда [11–13].

Целью настоящего исследования явилось изучение встречаемости и прогностической значимости признаков острой СН у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда, а также факторов, ассоциированных с развитием СН в ранний (госпитальный) и поздний (постгоспитальный) периоды наблюдения.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В рамках публикации анализируются данные сплошного проспективного исследования 696 случаев подтвержденного (клинически, электрокардиографически и ферментативно) острого инфаркта миокарда. Исследование проведено в период с 1.05.2003 г. по 30.04.2004 г. на базе отделения кардиореанимации клинической больницы № 59 г. Москвы.

При поступлении в стационар учитывались клинико-демографические характеристики текущего заболевания (пол, возраст больного, сроки поступления, уровень артериального давления – АД, частота сердечных сокращений и др.), клеточный и биохимический составы периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы (подъем сегмента ST  $\geq 0,5$  мм, депрессия ST  $\geq 1$  мм и др.). На основании полученных данных для каждого пациента рассчитывался индекс суммарного госпитального риска смерти с использованием алгоритма, представленного нами ранее (табл. 1) [6]. Фракция выброса (ФВ) в стационаре была определена с помощью двухмерной ЭХО-кардиографии у 544 (88%) больных на (медиана) 8 (3; 12) сутки наблюдения. В статье анализ вышеуказанных характеристик представлен только для группы больных острым инфарктом миокарда без хронической СН в анамнезе.

Таблица 1

Модель госпитального риска для расчета вероятности летального исхода у больных, госпитализируемых с ОКС [6]

	Балл
1. Возраст, годы <sup>1</sup>	–
2. Killip $\geq 2$ класса	12
3. ЧСС $<50/>110$ уд/мин	14
4. КФК/КФК-МВ $> 348/24$ Ед/л	17
5. Элевация ST (I, aVL) <sup>2</sup>	23
6. Элевация ST (V4–6) <sup>2</sup>	9
7. Элевация ST (II, III, aVF) <sup>2</sup>	10
8. Депрессия ST <sup>3</sup>	12
9. САД, мм рт. ст.:	
$\geq 120$	0
100–119	7
80–99	18
$< 80$	25
10. Мочевина, ммоль/л:	
$< 6,0$	0
6,0–9,9	12
10,0–16,9	17
$\geq 17,0$	41
11. Глюкоза, ммоль/л:	
$< 6,0$	0
6,0–9,9	13
10,0–16,9	16
$\geq 17,0$	19

СУММА БАЛЛОВ = \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> Величина балла соответствует возрасту больного;

<sup>2</sup>  $\geq 0,5$  мм в одном или более из указанных отведений;

<sup>3</sup>  $\geq 1$  мм в одном или более из 12 стандартных отведений.

Сумма баллов	<105	105–120	121–143	144+
Вероятность летального исхода	<1%	1–5%	6–30%	>30%

В ходе исследования анализировали исходы острого инфаркта миокарда, в частности, случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, зарегистрированные в стационаре. Кроме того, регистрировали случаи острой СН (2 и более класс по классификации Т. Killip), возникшей при поступлении в стационар или в ходе госпитального наблюдения. Длительность наблюдения составила (медиана) 20 (17; 22) дней.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение количественных величин, представленных в виде медианы (25; 75 процентиль), осуществлялось с использованием U-теста Манна–Уитни (для двух независимых выборок). Для оценки различий дискретных величин использован критерий Пирсона  $\chi^2$  для произвольной таб-

лицы сопряженности ( $df = 2$  и более при сравнении 3 и более групп одновременно). Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ , как имеющие тенденцию при  $p < 0,10$ . Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), которые рассчитывали методом бинарной логистической регрессии как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение независимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости  $p < 0,05$ . Атрибутивное значение независимых переменных оценивалось по величине  $\chi^2$ , рассчитанной в рамках многофакторной модели.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая СН, предшествовавшая развитию острого инфаркта миокарда, отмечена у 25 (7,1%) мужчин и 42 (12,7%) женщин ( $p = 0,021$ ). В этой группе больных признаки острой СН ( $\geq 2$  класса по Killip) при поступлении были обнаружены у 19 (76%) мужчин и 29 (69,0%) женщин ( $p = 0,741$ ), в ходе госпитального наблюдения — еще в 2 (8,0%) и 7 (16,7%) случаях, соответственно. В целом признаки острой СН в этой группе больных отмечены у 19 (76,0%) мужчин и 32 (76,2%) женщин ( $p = 0,998$ ).

Острая СН ( $\geq 2$  класса по Killip) в группе больных без признаков хронической СН в анамнезе была установлена при поступлении или развилась в стационаре у 56 (17,1%) мужчин и 106 (36,6%) женщин (табл. 2). Соответственно, наличие острой СН только при поступлении отмечено у 40 (12,2%) мужчин и 71 (24,5%) женщины ( $p < 0,001$ ). В ходе госпитального наблюдения острая СН возникла в 11 (3,4%) и 20 (6,9%) случаях, соответственно ( $p = 0,045$ ). Еще у 5 (1,5%) мужчин и 15 (5,2%) женщин ( $p = 0,011$ ) признаки острой СН наблюдались как при поступлении, так и возникли повторно в стационаре. Риск возникновения острой СН (вне зависимости от сроков возникновения) у женщин превосходил таковой у мужчин в 2,79 (1,92; 4,05) раза ( $p < 0,001$ ). При коррекции с учетом возраста ОШ составило 1,63 (1,08; 2,47) ( $p = 0,02$ ), при коррекции с учетом факторов, включенных в модель госпитального риска — 1,65 (1,04; 2,62) ( $p = 0,033$ ). Для сравнения: по данным R.Malacrida и соавт. (исследование ISIS-3), риск развития СН (Killip 2–3 класса) как осложнения инфаркта миокарда (учитывались,

в том числе, и больные с хронической СН в анамнезе) после коррекции с учетом возраста был выше у женщин в 1,12 (1,05; 1,19) раза, риск кардиогенного шока — в 1,33 (1,22; 1,45) раза [8].

И мужчины, и женщины с острой СН, зарегистрированной при поступлении или в ходе госпитального наблюдения, были старше, чаще страдали от повторного инфаркта миокарда (см. табл. 2). При поступлении у них реже отмечались изменения зубца Т электрокардиограммы и, напротив, чаще — блокада ножек пучка Гиса. Кроме того, независимо от пола для пациентов с острой СН были характерны более низкие значения систолического АД, высокая частота сердечных сокращений, высокий уровень мочевины и глюкозы, индекс суммарной оценки госпитального риска смерти, низкая ФВ.

У мужчин с острой СН, в сравнении с таковыми без признаков нарушения кровообращения, установлена более высокая частота нарушений ритма сердца в анамнезе (без уточнения типа), хронической почечной недостаточности и хронической аневризмы левого желудочка. У женщин с острой СН чаще выявлялись изменения (подъем или депрессия) сегмента ST электрокардиограммы, определялся более высокий максимальный уровень активности креатинфосфокиназы, высокий уровень креатинина и число лейкоцитов периферической крови. Необходимо отметить, что женщины, в целом, были старше мужчин. Кроме того, у женщин при поступлении был отмечен более высокий уровень глюкозы плазмы крови и низкий уровень гемоглобина. Госпитальный риск смерти, рассчитанный с помощью соответствующей модели риска, у женщин был также значимо выше, чем у мужчин (см. табл. 2).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимо от пола с острой СН были связаны такие характеристики, как возраст, а также частота сердечных сокращений и уровень глюкозы в плазме крови на момент поступления в стационар (табл. 3). При этом возраст был более мощным предиктором развития острой СН у женщин, чем у мужчин (оценивалось по величине «объясненной» данным фактором дисперсии регрессионного уравнения). Кроме того, у мужчин независимыми предикторами острой СН были ХОБЛ и инфаркт миокарда в анамнезе, а также низкий уровень систолического АД при поступлении; у женщин — блокада ножек пучка Гиса и депрессия сегмента ST электрокардиограммы.

Летальный исход в стационаре был зафиксирован у 6 (2,2%) мужчин без признаков острой СН и у 19 (33,9%) с СН ( $p < 0,001$ ). Регрессионный анализ показал, что риск смерти при наличии признаков острой СН при поступлении у мужчин более чем в

Таблица 2

## Характеристика больных острым инфарктом миокарда без хронической СН в анамнезе

Показатель	Мужчины		p	Женщины		p
	Острая СН (-), n = 271	Острая СН (+), n = 56		Острая СН (-), n = 184	Острая СН (+), n = 106	
Возраст, годы	62 (53;69)	70 (58;75)	0,001	72 (64;77)*	75 (71;80)*	0,001
<b>В анамнезе, абс. (%)</b>						
АГ	205 (76)	45 (80)	0,449	172 (93)	102 (96)	0,324
ИБС	165 (61)	41 (75)	0,082	149 (81)	92 (87)	0,203
ИМ	8 (31)	33 (59)	<b>0,001</b>	60 (33)	50 (47)	<b>0,014</b>
Аритмия	25 (9)	15 (27)	<b>0,001</b>	19 (10)	14 (13)	0,457
Сахарный диабет 2-го типа	23 (8)	6 (11)	0,594	44 (24)	31 (29)	0,318
ХОБЛ	47 (17)	15 (27)	0,101	28 (15)	13 (12)	0,487
ХПН	5 (2)	5 (9)	<b>0,005</b>	7 (4)	5 (5)	0,707
Порок сердца	3 (1)	–	0,429	3 (2)	2 (2)	0,872
Аневризма:						
– хроническая	7 (3)	8 (14)	<b>0,001</b>	10 (5)	5 (5)	0,936
– остро возникшая	9 (3)	2 (4)	(df = 2)	8 (4)	4 (4)	(df = 2)
<b>При поступлении</b>						
Подъем ST ≥ 0,5 мм, абс. (%)	95 (35)	22 (40)	0,510	59 (32)	48 (46)	<b>0,023</b>
Депрессия ST ≥ 1 мм, абс. (%)	106 (39)	27 (49)	0,183	82 (45)	68 (65)	<b>0,001</b>
Изменение Т, абс. (%)	159 (59)	17 (31)	<b>0,001</b>	114 (62)	51 (49)	<b>0,023</b>
Патологический Q, абс. (%)	92 (34)	22 (40)	0,412	54 (30)	29 (28)	0,733
БНПГ, абс. (%)	47 (17)	21 (38)	<b>0,001</b>	13 (7)	23 (22)	<b>0,001</b>
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 (120; 160)	130 (110; 150)	<b>0,003</b>	150 (130; 170)*	140 (110; 160)	<b>0,004</b>
ЧСС, уд/мин	74 (64; 87)	91 (75; 121)	<b>0,001</b>	76 (67; 92)*	94 (76; 106)	<b>0,001</b>
КФК <sub>max</sub> , Ед/л	283 (139; 661)	256 (122; 963)	0,905	154 (88; 453)*	285 (103; 762)	0,010
КФК-МВ <sub>max</sub> , Ед/л	46 (20; 99)	44 (21; 181)	0,437	36 (17; 78)	46 (20; 123)	0,092
Мочевина, ммоль/л	6,3 (5,0; 8,0)	7,4 (5,2; 8,8)	<b>0,031</b>	6,4 (4,7; 8,0)	7,2 (5,5; 10,1)	<b>0,004</b>
Креатинин, мкмоль/л	97 (85; 112)	101 (89; 120)	0,135	95 (83; 109)	103 (88; 117)	<b>0,020</b>
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,9)	6,1 (4,7; 7,8)	<b>0,001</b>	5,4 (4,2; 7,2)*	7,2 (6,2; 10,1)*	<b>0,001</b>
Фибриноген, мг%	399 (355; 466)	421 (355; 466)	0,629	399 (333; 477)	421 (333; 508)	0,349
Калий, ммоль/л	4,41 (4,09; 4,71)	4,34 (4,05; 4,90)	0,679	4,28 (3,97; 4,58)*	4,28 (3,88; 4,76)	0,912
Лейкоциты, тыс. кл. в мм <sup>3</sup>	9,3 (7,2; 11,3)	9,7 (7,7; 13,2)	0,098	8,8 (6,8; 11,2)	10,4 (7,6; 13,8)	<b>0,001</b>
Гемоглобин, г/л	145 (134; 154)	140 (130; 157)	0,416	131 (120; 143)*	131 (113; 144)*	0,421
Индекс госпитального риска, баллы	86 (76; 103)	120 (101; 139)	<b>0,001</b>	96 (82; 112)*	131 (110; 147)*	<b>0,001</b>
<b>В ходе наблюдения</b>						
ФВ, %	50 (46; 55)	44 (38; 47)	<b>0,001</b>	51 (46; 56)	45 (42; 50)*	<b>0,001</b>
Летальный исход, абс. (%)	6 (2,2)	19 (33,9)	<b>0,001</b>	13 (7,1)*	34 (32,1)	<b>0,001</b>

**Примечание.**

Острая СН (-)/(+) – группы пациентов без признаков или с признаками острой СН (≥ 2 класса по Killip), зарегистрированными при поступлении или в ходе госпитального наблюдения.

\* Статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем у мужчин.

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; БНПГ – блокада ножек пучка Гиса; ЧСС – частота сердечных сокращений; КФК/КФК-МВ – креатинфосфокиназа и ее МВ-фракция (максимальный уровень фермента, определенный в результате двух повторных определений); ФВ – фракция выброса, определена у 544 (88%) больных на 8 (3; 12) сутки наблюдения.



Факторы, ассоциированные с развитием острой СН у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда

Фактор (диапазон значений)	ОШ (95% ДИ)	$\chi^2$	<i>p</i>
<b>Мужчины</b>			
ЧСС, +10 уд/мин (40–170)	1,02 (1,01; 1,03)	10,92	0,001
ХОБЛ (0 – нет, 1 – да)	2,89 (1,33; 6,28)	7,20	0,007
ИМ в анамнезе (0 – нет, 1 – да)	2,51 (1,25; 5,05)	6,67	0,01
Глюкоза, +1 ммоль/л (4–20)	1,17 (1,02; 1,34)	5,13	0,024
Систолическое АД, +10 мм рт. ст. (70–240)	0,987 (0,975; 0,999)	4,76	0,029
Возраст, +5 лет (45–85)	1,19 (1,01; 1,39)	4,43	0,035
<b>Женщины</b>			
Возраст, +5 лет (45–85)	1,47 (1,22; 1,76)	16,91	0,001
ЧСС, +10 уд/мин (40–170)	1,03 (1,01; 1,04)	15,91	0,001
Депрессия ST, $\geq 1$ мм (0 – нет, 1 – да)	2,20 (1,20; 4,03)	6,48	0,011
БНПГ (0 – нет, 1 – да)	2,99 (1,19; 7,50)	5,43	0,02
Глюкоза, +1 ммоль/л (4–20)	1,09 (1,01; 1,18)	4,95	0,026

10 раз (в 5,5 раза при коррекции с учетом факторов, зарегистрированных при поступлении), чем у пациентов, поступивших без признаков острой СН (рис. 1). Возникновение СН в стационаре увеличивало риск смерти более чем в 20 раз (в 19 раз при многофакторной коррекции) (рис. 2).

В группе женщин смерть наступила у 13 (7,1%) пациенток, не имевших признаков острой СН и у 34 (32,1%) с клиническими проявлениями острой СН ( $p < 0,001$ ). Риск смерти у женщин с признаками острой СН при поступлении был выше почти в 5 раз по сравнению с женщинами без СН и практически не менялся при многофакторной коррекции (см. рис. 1). Острая СН, возникшая в стационаре, увеличивала риск смерти женщин в 6 раз (во столько же раз и при многофакторной коррекции; см. рис. 2).

В целом вероятность летального исхода острого инфаркта миокарда у женщин была выше, чем у мужчин, но только в группе пациентов без признаков острой СН (зарегистрированной при поступлении или возникшей в стационаре) – ОШ составило 3,36 (1,25; 9,00). Однако при коррекции с учетом возраста указанные различия нивелировались – ОШ 1,12 (0,38; 3,29), т.е. высокий риск смерти женщин в этой группе больных определялся их старшим возрастом.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что риск развития острой СН ( $\geq 2$  класса по Killip) у женщин с острым инфарктом миокарда и без хронической СН в анамнезе существенно выше, чем у мужчин. С развитием острой СН и у мужчин, и у женщин связа-

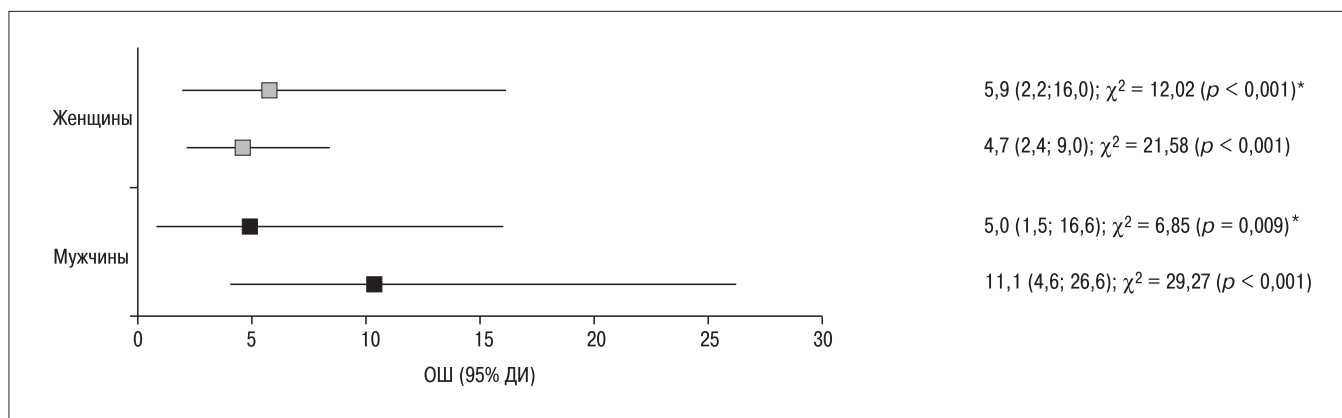
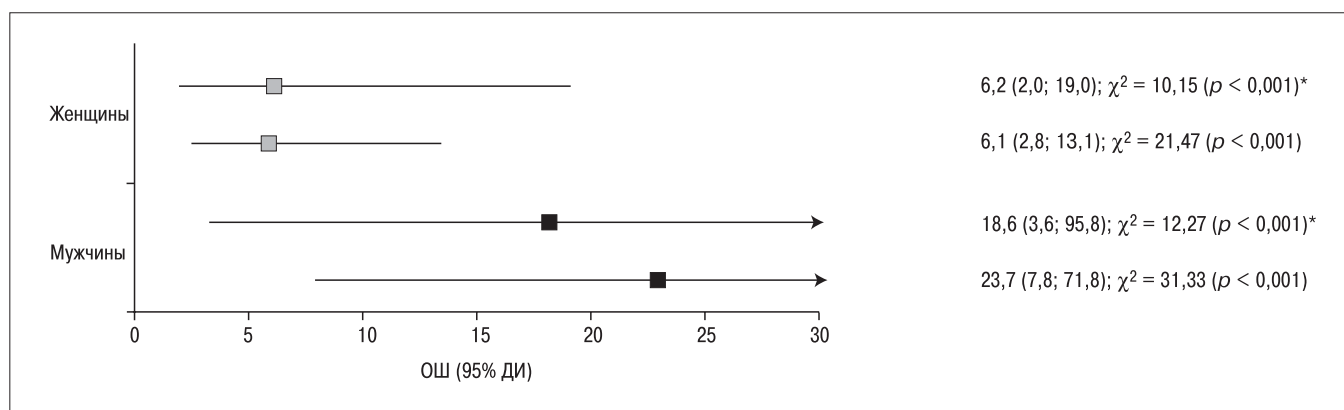


Рисунок 1. Риск летального исхода у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда, связанный с наличием признаков острой СН при поступлении в стационар

Примечание. Здесь и на рисунке 2 \* – отношение шансов, скорректированное с учетом факторов, зарегистрированных при поступлении (см. табл. 1).



**Рисунок 2.** Риск летального исхода у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда, связанный с развитием острой СН в стационаре

ны такие показатели, как возраст, высокая частота сердечных сокращений и высокий уровень глюкозы плазмы крови при поступлении. Вместе с тем у мужчин независимыми факторами риска развития острой СН были ХОБЛ и инфаркт миокарда в анамнезе, а также низкое систолическое АД при поступлении, а у женщин – блокада ножек пучка Гиса и депрессия ST электрокардиограммы, заре-

гистрированной при поступлении. Острая СН при поступлении или вновь возникшая в стационаре является независимым фактором риска летального исхода острого инфаркта миокарда в стационаре и у мужчин, и у женщин. Однако острая СН, возникшая в стационаре, определяет худший прогноз для мужчин, риск смерти у которых в этом случае почти втрое превосходит таковой у женщин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rosamond W., Flegal K., Furie K., et al. Heart disease and stroke statistics 2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: 25–145.
2. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J., et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109(4): 494–9.
3. Spencer F.A., Meyer T.E., Gore J.M., Goldberg R.J. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 105(22): 2605–10.
4. Hellermann J.P., Goraya T.Y., Jacobsen S.J., et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol* 2003; 157(12): 1101–7.
5. Аверков О.В., Лысов А.Ю., Эрлих А.Д., Грацианский А.Н. Возможности применения современных рекомендаций по лечению острых коронарных синдромов в инфарктном отделении городской больницы. *Кардиология* 2002; 4: 4–13.
6. Сайгитов Р.Т. Острый коронарный синдром: клинико-генетические аспекты прогнозирования и профилактики. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М., 2007; 15.
7. Solomon S.D., Zelenkofske S., McMurray J.J., et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2581–8.
8. Malacrida R., Genoni M., Maggioni A.P., et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 8–14.
9. Hochman J.S., Tamis J.E., Thompson T.D., et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(4): 226–32.
10. Vaccarino V., Krumholz H.M., Yarzebski J., et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001; 134(3): 173–81.
11. Kannel W.B. Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7(1): 1–9.
12. Tofler G.H., Stone P.H., Muller J.E., et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9(3): 473–82.
13. Kimmelstiel C., Goldberg R.J. Congestive heart failure in women: focus on heart failure due to coronary artery disease and diabetes. *Cardiology* 1990; 77 Suppl 2: 71–9.



# ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

## РЕЗЮМЕ

Представлены данные ретроспективного анализа распространенности макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа среди мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет. Показано, что макрососудистые осложнения чаще встречаются у женщин с СД (49,0% в сравнении с 34,8% в группе мужчин,  $p < 0,001$ ), тогда как только микрососудистые осложнения, а также неосложненное течение СД (без макро- и/или микрососудистых осложнений) — у мужчин. Структура сердечно-сосудистых заболеваний характеризовалась более высокой частотой ИБС и стабильной стенокардии в группе женщин, перенесенного инфаркта миокарда и атеросклероза сосудов нижних конечностей — в группе мужчин. Структура микрососудистых осложнений СД (частота нейро-, ретино- и нефропатий) в группах сравнения не различалась.

**Ключевые слова:** женщины, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения.

## ABSTRACT

The data of retrospective analysis of prevalence of macro- and microvascular complications of pancreatic diabetes (PD) of type 1 and 2 among men and women upwards 18 years is presented in this article. Macrovascular complications are more frequent in women than in men with PD (49.0% and 34.8% respectively,  $p < 0,001$ ), and microvascular complications and noncomplicated clinical course of PD (without macro- and/or microvascular complications) are more usual in men. The most frequent pathology in structure of cardiovascular diseases was coronary heart disease and stable angina in women, myocardial infarction and atherosclerosis of vessels of lower extremities in men. Frequency of microvascular complications of PD (neuro-, retino- and nephropathy) wasn't differing in groups.

**Key words:** women, pancreatic diabetes, cardiovascular complications.

Ф.Ю.Валикулова,  
И.В.Фомин,  
Д.С.Поляков

Нижегородская  
государственная  
медицинская академия



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Фомин**

*Игорь Владимирович,*  
доктор медицинских  
наук, заведующий  
кафедрой внутренних  
болезней

Нижегородской  
государственной  
медицинской академии

**Адрес:** 603005 Нижний  
Новгород, пл. Минина,  
д. 10/1

Сахарный диабет (СД) имеет высокую распространенность и крайне неблагоприятное влияние на прогноз больных. По расчетам ученых, к 2025 г. количество больных СД может достигнуть более 300 млн. человек, что составит примерно 5% населения земного шара [1]. При этом необходимо отметить, что заболеваемость СД будет увеличиваться как в индустриально развитых, так и в развивающихся странах. Поэтому усилия по предупреждению развития данного заболевания и его сосудистых осложнений имеют, безусловно, приоритетное значение для здравоохранения большинства стран мира, в том числе и нашей страны. Особое внимание привлекает СД 2 типа, так как на его долю приходится более 90% всех случаев диабета. Почти в половине случаев заболевание не диагностируется и нередко обнаруживается только после развившихся осложнений [1].

По данным исследования EURODIAB IDDM Complication Study, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди больных СД в Европе составляет 9% среди мужчин и 10% среди женщин. С возрастом распространенность ИБС заметно увеличивается — с 6% в группе пациентов 15–29 лет до 25% среди 45–59-летних [2]. Более того, ИБС среди больных СД встречается в 25 раз чаще, чем в общей популяции и, по некоторым данным, регистрируется почти у 70% больных СД 2 типа. В исследовании UKPDS у больных СД и ИБС наличие артериальной гипертензии (АГ) оказалось одним из важных факторов, увеличивающим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [3]. При этом СД и АГ часто сочетаются друг с другом. Как результат распространенность АГ среди больных СД 2 типа выше, чем в общей популяции, более чем на 50% случаев. Ряд исследований показывают, что риск развития АГ повышается с длительностью СД, и, на-

оборот, при длительном течении АГ повышается риск развития СД. Наличие АГ, безусловно, увеличивает уже исходно повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. В исследовании MRFIT было показано, что АГ ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами, не страдающими от этого заболевания [4].

Макрососудистые осложнения (ИБС, инфаркт миокарда – ИМ, церебральный инсульт) у женщин с СД возникают значительно чаще, чем у мужчин [5]. Более того, по данным 17-летнего исследования в Финляндии, наличие нефропатии, а также перенесенный ИМ определяли худший прогноз для женщин с СД, чем для мужчин [6]. Вместе с тем в течение первых 30 суток после перенесенного ИМ прогноз жизни был достоверно хуже у мужчин. В исследовании INTERHEART выявлено, что худший прогноз у женщин связан с наличием гипертензии, ожирения и дислипидемии по сравнению с мужчинами, у которых неблагоприятный прогноз определялся такими факторами, как курение и злоупотребление алкоголем [7].

По данным мета-анализа 37 исследований, включавших в общей сложности около 450 тыс. человек, фатальный исход ИБС намного чаще регистрируется у лиц с СД 2 типа, чем у пациентов без диабета (5,4% против 1,6%). Причем СД 2 типа увеличивает вероятность фатальной ИБС у женщин в 3,5 раз, а у мужчин – в 2,1 раза [8]. В 29 исследованиях, в которых проводилась стандартизация по ключевым клиническим показателям (давление, холестерин и др.), отношение относительного риска смерти для женщин, по сравнению с мужчинами, составило 1,46.

Целью настоящего исследования явилось изучение гендерных различий частоты сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у больных СД в амбулаторной практике.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные диспансерной группы больных СД городской поликлиники г. Н. Новгорода за период 2000–2006 годов. В исследование включены все зафиксированные на момент осмотра случаи СД среди взрослого населения (от 18 до 90 лет), обслуживаемого поликлиникой (всего 713 больных). СД 1 типа был установлен у 40 (5,6%) больных, СД 2 типа – у 673 (94,4%) больных, соответственно.

Вся выборка больных с СД была разделена на четыре группы: больные с макрососудистыми (ИМ,

острое нарушение мозгового кровообращения) и микрососудистыми осложнениями (нейро-, ретино- и нефропатии), больные с комбинированными (микро- и макрососудистыми) осложнениями и пациенты без микро- и/или макрососудистых осложнений СД. При этом ИБС диагностировалась на основании данных анамнеза, клинического, электрокардиографического и биохимического исследований в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [9]. В некоторых случаях диагноз верифицировался данными эхокардиографии, мониторинга ЭКГ и нагрузочных проб. Наличие микрососудистого осложнения устанавливалось на основании данных амбулаторных карт. Верификация диагноза с помощью дополнительных методов исследования при этом не проводилась. Диагноз больных СД не уточнялся намеренно для получения более достоверной информации о ситуации в отношении диагностики и эффективности лечения больных СД в реальной клинической практике.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) и SPSS 13.0 (SPSS Inc., США). Результаты исследования представлены в виде качественных переменных (частоты событий). Сравнение качественных переменных проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа только макрососудистые осложнения СД были обнаружены у 44,9% больных, только микрососудистые осложнения – в 5,3% случаев, их сочетание – в 19,4% случаев. У 30,4% больных СД сосудистых осложнений основного заболевания установлено не было. Анализ частоты осложнений с учетом пола больных показал, что частота макрососудистых осложнений была выше в группе женщин, тогда как микрососудистых – в группе мужчин (табл. 1). Кроме того, у

Таблица 1  
Распространенность сердечно-сосудистых осложнений в выборке больных СД

Осложнения	Всего	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
Макрососудистые	44,9	34,8	49,0	0,001
Микрососудистые	5,3	8,2	4,2	0,03
Комбинированные	19,4	15,5	20,9	0,09
Нет осложнений	30,4	41,5	25,9	0,005

мужчин СД чаще протекал без сопутствующих сосудистых осложнений, а удельный вес мужчин в этой группе пациентов был максимален (82,2% в сравнении с 28,2% в общей выборке).

Анализ структуры сердечно-сосудистых заболеваний, диагностированных у пациентов с СД, показал, что АГ встречалась практически у каждого пациента, ИБС – в двух случаях из трех, стабильная стенокардия – у каждого третьего больного (табл. 2). ИМ и инсульт в анамнезе отмечались значительно реже, атеросклероз сосудов нижних конечностей был установлен лишь у 6,7% больных. При этом частота АГ и инсульта у мужчин и женщин была одинаковой, тогда как ИБС и стабильная стенокардия чаще регистрировались у женщин,

Таблица 2

Сердечно-сосудистые заболевания  
у мужчин и женщин с СД

Заболевания	Всего	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
АГ	99,6	99,5	99,2	0,65
ИБС	61,4	45,4	68,0	0,001
Стенокардия	30,2	27,1	31,4	0,01
ПИКС	9,7	14,0	7,9	0,01
ОНМК	4,9	3,4	5,5	0,23
АСНК	6,7	9,2	5,7	0,001

## Примечание.

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения, АСНК – атеросклероз сосудов нижних конечностей.

ИМ в анамнезе и атеросклероз сосудов нижних конечностей – у мужчин.

В целом микрососудистые осложнения СД в изучаемой выборке были отмечены у 24,7% больных. При этом гендерных различий в частоте данных осложнений не обнаружено: среди мужчин распространенность составила 23,7%, а среди женщин – 25,1% ( $p = 0,68$ ). Наиболее часто у больных диагностировалась диабетическая нейропатия – в 20,1% случаев, реже ретинопатия и нефропатия – в 18,8 и 8,7% случаев, соответственно. Диагноз диабетической стопы и ампутации нижних конечностей установлен в 2,2 и 0,3% случаев. Частота ампутации нижней конечности в группе больных СД с диабетической стопой составила 12,5%.

Таким образом, проведенное выборочное исследование показало, что среди больных СД сердечно-сосудистые заболевания встречаются существенно чаще, чем микрососудистые осложнения диабета. Сочетание макро- и микрососудистых осложнений регистрируется практически у каждого пятого пациента с СД. Частота только макрососудистых осложнений СД выше у женщин, тогда как в группе мужчин чаще встречаются пациенты с микрососудистыми осложнениями и неосложненным течением заболевания. При этом ИБС и стабильная стенокардия встречаются достоверно чаще среди женщин, а перенесенный ИМ и атеросклероз сосудов нижних конечностей – среди мужчин. Структура микрососудистых осложнений СД у мужчин и женщин не различается; наиболее часто встречается нейропатия, реже ретино- и нефропатии.

## ЛИТЕРАТУРА

- King H., Aubert R., Herman W. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
- Koivisto V.A., Stevens L.K., Mattock M., et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURO-DIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689–97.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 70313.
- Stamler J., Vaccaro J., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
- Tuomilehto J., Borch-Johnsen K., Molarius A., et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41: 784–90.
- Hu G., Jousilahti P., Qiao Q., et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005; 48: 856–61.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
- Huxley R., Barzy F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease association with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Br Med J* 2006; 332: 73–8.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Доступно на <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-stabsten.asp>

# ОСОБЕННОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА У ЖЕНЩИН В РАННИЕ СРОКИ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

## РЕЗЮМЕ

Обсуждаются особенности ведения женщин с индуцированной беременностью и компенсированным гипотиреозом. В результате проведенного исследования показано, что исходный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у женщин с индуцированной ( $n = 21$ ) и спонтанной ( $n = 10$ ) беременностью не различался, составив  $2,15 (1,55; 3,19)$  и  $3,35 (1,80; 5,05)$  мЕд/л ( $p = 0,19$ ). К 4–5 нед у женщин с индуцированной беременностью было отмечено повышение уровня ТТГ на  $0,55 (-0,53; 2,0)$  мЕд/л, тогда как в группе сравнения изменение уровня гормона составило  $-0,38 (-1,08; 2,38)$  мЕд/л ( $p < 0,001$ ). Повышение уровня ТТГ у женщин с индуцированной беременностью свидетельствует о декомпенсации гипотиреоза и указывает на необходимость увеличения дозы L-T<sub>4</sub> в сроки не позднее 4–5 нед беременности.

**Ключевые слова:** индуцированная беременность, тиреотропный гормон, гипотиреоз.

## АБСТРАКТ

The peculiarities of management of induced pregnancy in women with compensated hypothyroidism are discussed in this article. A basic level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in women with induced pregnancy ( $n = 21$ ) was  $2,15 (1,55; 3,19)$  mU/l and in patients with spontaneous one ( $n = 10$ ) it was  $3,35 (1,80; 5,05)$  mU/l ( $p = 0,19$ ). An increase of TSH level in  $0,55 (-0,53; 2,0)$  mU/l was registered in women with induced pregnancy by 4–5 week. Changing of level of TSH in control group was  $-0,38 (-1,08; 2,38)$  mU/l ( $p < 0,001$ ). Increase of TSH level in women with induced pregnancy is an evidence of hypothyroidism decompensation, and it shows a necessity of increase of L-T<sub>4</sub> dose by 4–5 week of pregnancy.

**Key words:** induced pregnancy, thyroid-stimulating hormone, hypothyroidism.

С.Г.Перминова,  
М.Х.Ибрагимова,  
Т.А.Назаренко,  
Т.В.Каширова,  
В.В.Фадеев

Научный центр  
акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
РАМН

✉ Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Перминова  
Светлана Григорьевна,**  
кандидат медицинских  
наук, научный  
сотрудник отделения  
репродукции Научного  
центра акушерства,  
гинекологии и  
перинатологии РАМН

Адрес: 117997 Москва,  
ГСП-7, ул. Академика  
Опарина, д. 4

# Ф

ункция щитовидной железы (ЩЖ) и репродуктивная функция женщины тесно взаимосвязаны. Эта взаимосвязь обусловлена общими центральными механизмами регуляции и наиболее отчетливо проявляется во время беременности. Важнейшая функция тиреоидных гормонов состоит в обеспечении развития большинства органов и систем на протяжении всего эмбриогенеза, начиная с первых недель беременности. В связи с этим любые нарушения функции ЩЖ, даже незначительные, несут повышенный риск нарушений развития нервной и других систем плода.

Беременность сопровождается воздействием комплекса специфических для этого состояния факторов, которые в сумме приводят к значительной стимуляции ЩЖ беременной. Такими специфическими факторами являются гиперпродукция хорионического гонадотропина (ХГ), повышение продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, приводящее к усилению экскреции йода с мочой, изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса. Эти изменения направлены на увеличение пула тиреоидных гормонов, поскольку практически всю первую половину беременности ЩЖ плода еще не функционирует и его развитие в полной мере зависит от тиреоидных гормонов матери. Вероятно, вследствие этого потребность в тиреоидных гормонах во время беременности увеличивается на 40–50%, а гипотироксинемия любого происхождения имеет самые неблагоприятные последствия именно на ранних сроках беременности [1–3].

Гипотиреоз является одним из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. По данным эпидемиологических исследований, распространенность субклинического гипотиреоза в отдельных группах населения достигает 10–12% [2], а распространенность гипотиреоза среди беременных женщин составляет около 2% [1]. По данным E.Alexander и со-



авт., только в США ежегодно не менее 12–16 тыс. новорожденных появляются на свет у женщин либо с неадекватно компенсированным, либо с недиагностированным первичным гипотиреозом [4].

Патологическое значение как манифестирующего, так и субклинического гипотиреоза во время беременности не вызывает сомнений. Гипотиреоз, прежде всего, опасен для развития центральной нервной системы плода. Кроме того, некомпенсированный гипотиреоз сопровождается высокой частотой ранних репродуктивных потерь и осложненного течения беременности – возникновением угрозы ее прерывания, тяжелого позднего токсикоза беременных, развитием гипотрофии плода и формированием пороков его развития [5]. Компенсированный гипотиреоз по современным представлениям не является противопоказанием для планирования женщиной беременности. Однако при беременности повышается потребность в левотироксине (L-T<sub>4</sub>) и его доза должна быть увеличена. О необходимости этого женщина должна быть проинформирована заранее, еще на этапе планирования беременности. Вне беременности обычная заместительная доза L-T<sub>4</sub> составляет 1,6–1,8 мкг на единицу (кг) массы тела (суточная доза около 100 мкг). Во время беременности доза должна составить около 2,3 мкг/кг веса (около 150 мкг в сутки). Если не увеличить дозу L-T<sub>4</sub> сразу после наступления беременности, уже в I триместре регистрируется повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) выше нормы [1, 2].

Внедрение и бурное развитие в последние годы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привело к значительному повышению распространенности наступления индуцированных беременностей, а проблема сохранения этих беременностей и рождения здоровых детей приобрела особую актуальность. Индуцированная беременность – беременность, наступившая в результате применения индукторов овуляции – медикаментозных стимуляторов овуляции, широко используемых для восстановления фертильности при ановуляторной форме бесплодия и в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в матку (ЭКО и ПЭ). Индукция овуляции, в отличие от спонтанного цикла, сопровождается одновременным ростом нескольких фолликулов и, соответственно, образованием множества желтых тел. Эти гормонально-активные структуры секретируют стероидные гормоны, концентрация которых в десятки раз превышает физиологические значения. Повышенная секреция половых стероидов сохраняется длительное

время и после отмены индуктора овуляции, что в ряде случаев приводит к существенному изменению гомеостаза в организме женщины и развитию синдрома гиперстимуляции яичников. В случае наступления беременности повышенные концентрации стероидных гормонов могут наблюдаться вплоть до окончательного формирования плаценты с последующим постепенным регрессом.

Известно, что стимулированные беременности представляют собой группу риска по развитию осложнений: высокой частоты ранних репродуктивных потерь, многоплодия, раннего гестоза, тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников, фето-плацентарной недостаточности, угрозы преждевременных родов [6]. В связи с этим ведение стимулированного цикла и I триместра индуцированной беременности требует тщательного динамического наблюдения и гормонального контроля. Высокая стероидная нагрузка вследствие гиперстимуляции яичников, а также прием большого числа гормональных препаратов влияют на метаболизм тиреоидных гормонов, приводят к гиперстимуляции щитовидной железы. Это, в свою очередь, может усугубить неблагоприятное течение беременности и негативно отразиться на развитии плода. Индукция овуляции у женщин, получающих заместительную терапию L-T<sub>4</sub> по поводу гипотиреоза, должна проходить под особым контролем, поскольку стимуляция овуляции в циклах естественной фертильности и стимуляция супероувляции в программе ЭКО и ПЭ могут сопровождаться значительным увеличением потребности в L-T<sub>4</sub>.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики потребности в L-T<sub>4</sub> у женщин с гипотиреозом и индуцированной беременностью.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование была включена 31 беременная женщина с компенсированным гипотиреозом. Из них в отношении 21 пациентки с целью достижения беременности была предпринята стимуляция овуляции/супероувляции (основная группа). В качестве сравнения использовались результаты обследования 10 женщин со спонтанной беременностью (контрольная группа). У всех женщин основной группы в анамнезе отмечено бесплодие: у 14 пациенток – первичное, у 7 – вторичное. Основными причинами бесплодия явились трубно-перитонеальный фактор – у 6 женщин, наружный генитальный эндометриоз – у 2, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – у 5, мужской фактор – в 8 случаях. У пяти женщин бесплодие было обусловлено сочетанием факторов (трубно-перитоне-



альный + мужской, СПКЯ + мужской). У всех пациенток основной группы до включения в исследование был верифицирован I гипотиреоз, и они получали заместительную терапию L-T<sub>4</sub> в дозе 25–150 мкг/сутки. Так, I гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита развился у 17 женщин, после тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба — у двоих, после резекции ЩЖ по поводу папиллярного рака — у одной и по поводу узлового зоба — также у одной пациентки.

Контрольную группу составили 10 беременных женщин со спонтанной беременностью и компенсированным на фоне приема L-T<sub>4</sub> гипотиреозом. В контрольной группе гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита отмечен у 8 женщин; после субтотальной резекции ЩЖ по поводу диффузного токсического зоба — у двоих и по поводу аденомы ЩЖ — у одной пациентки. Женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту.

Стимуляцию овуляции в циклах естественной фертильности проводили со 2–3 дня менструального цикла препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона — Пурегон («Органон», Нидерланды) и Гонал-Ф («Сероно», Швейцария), дозу которых определяли в зависимости от данных ультразвукового и гормонального мониторинга.

Стимуляцию суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ проводили со 2–3 дня цикла на фоне предварительной десенситизации гипофиза агонистом гонадотропин рилизинг-гормона — ГнРГ — диферелином («Бофур Ипсен», Франция), с 21–23 дня предыдущего цикла до дня введения овуляторной дозы человеческого хорионического гонадотропина (чХГ). Стимуляцию суперовуляции проводили до достижения лидирующими фолликулами диаметра 18–21 мм, толщины эндометрия 10–12 мм, после чего вводили триггер овуляции — овуляторную дозу чХГ 10 000 МЕ (Хорагон, «Ферринг» Германия; Прегнил, «Органон», Нидерланды). Трансвагинальную пункцию фолликулов проводили через 35–36 часов после введения триггера овуляции. Перенос эмбрионов осуществляли на 3-е или 5-е сутки после пункции.

Поддержку лютеиновой фазы в циклах естественной фертильности и в программе ЭКО и ПЭ проводили назначением микронизированного прогестерона (Утрожестан, Laboratoires Besins International, Франция) в дозе 400–600 мг/сут.

Беременность диагностировали через 14 дней после введения триггера овуляции в циклах естественной фертильности и через 12–14 дней после переноса эмбрионов в программе ЭКО на основании

определения β-субъединицы чХГ в плазме крови. Клиническую беременность диагностировали с помощью УЗИ в среднем через 2–3 нед после ее биохимического подтверждения. В результате проведенного лечения у 13 женщин наступила одноплодная беременность, у 8 — двухплодная.

Функцию ЩЖ на фоне заместительной терапии оценивался исходно, а также на 4–5 нед беременности до проведения необходимой коррекции дозы L-T<sub>4</sub>.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде медианы (25;75 перцентиля). Сравнение количественных переменных проводили с использованием U-теста Манна–Уитни (для двух независимых выборок) и теста Уилкоксона (для двух зависимых выборок).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин основной и контрольной групп исходный уровень ТТГ не различался ( $p = 0,19$ ) и составил 2,15 (1,55; 3,19) и 3,35 (1,80; 5,05) мЕд/л, соответственно. Не изменился уровень гормона и на 4–5 нед беременности, составив 3,15 (2,90; 3,76) и 3,25 (2,73; 4,55) мЕд/л, соответственно (при сравнении с исходным значением в обоих случаях  $p > 0,05$ , при попарном сравнении  $p = 0,95$ ) (рис. 1). Вместе с тем изменение уровня ТТГ у женщин основной группы составило 0,55 (–0,53; 2,0) мЕд/л, тогда как в контрольной оно было –0,38 (–1,08; 2,38) мЕд/л ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

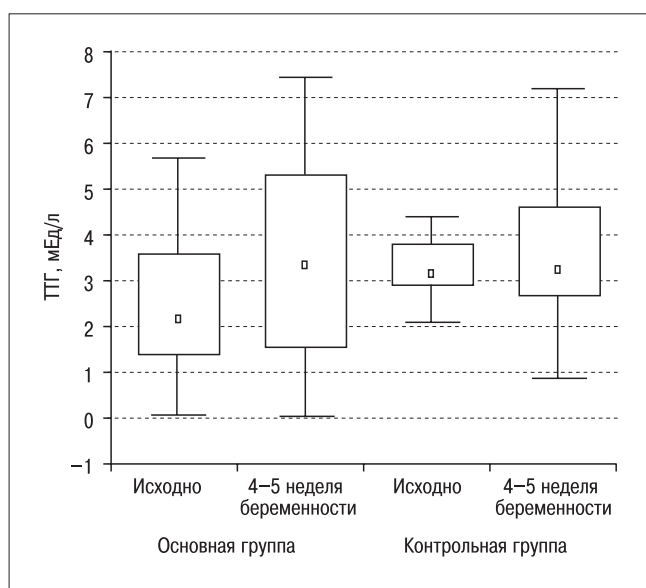
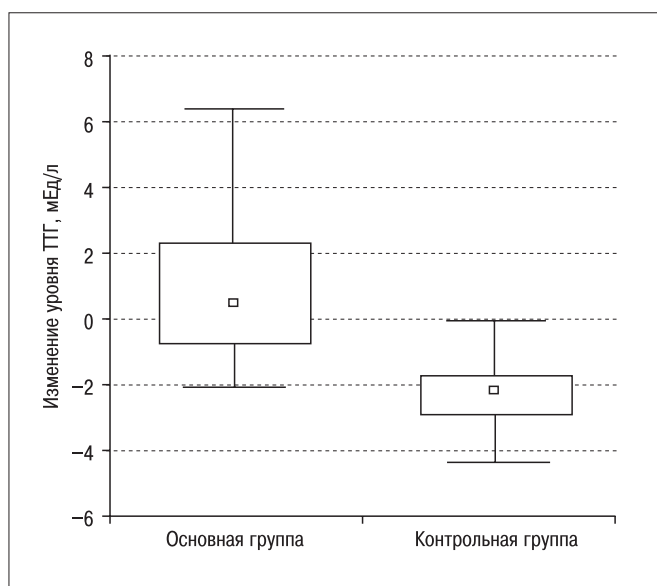


Рисунок 1. Уровень ТТГ в основной и контрольной группах исходно и на 4–5 неделе беременности



**Рисунок 2.** Изменение уровня ТТГ на 4–5 неделе беременности

Особенности функционирования ЩЖ во время физиологической беременности в настоящее время хорошо известны. Уже с первых недель беременности на ЩЖ воздействует множество факторов, прямо или косвенно стимулирующих ее функцию. Преимущественно это происходит в первой половине беременности, т.е. в тот период, когда у плода еще не функционирует своя ЩЖ, а весь эмбриогенез обеспечивается тиреоидными гормонами матери. В целом продукция тиреоидных гормонов во время беременности в норме увеличивается на 30–50% [3].

Наиболее мощным стимулятором ЩЖ в первой половине беременности является ХГ, продуцируемый плацентой. ХГ по своей структуре является гормоном, родственным ТТГ (одинаковые  $\alpha$ -субъединицы, разные  $\beta$ -субъединицы), и в больших количествах способен оказывать ТТГ-подобные эффекты, приводя к стимуляции продукции тиреоидных гормонов. В первом триместре беременности за счет эффектов ХГ происходит существенное увеличение продукции тиреоидных гормонов, что, в свою очередь, обуславливает подавление продукции ТТГ. При многоплодной беременности, когда уровень ХГ достигает очень высоких значений, уровень ТТГ в первой половине беременности может быть существенно снижен, а порой и полностью подавлен.

Во время беременности происходит увеличение продукции эстрогенов, которые оказывают стимулирующий эффект на продукцию тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) в печени. Кроме того, при беременности увеличивается связывание ТСГ

с сиаловыми кислотами, что приводит к существенному снижению его клиренса. В результате к 18–20 неделе беременности уровень ТСГ удваивается. Это, в свою очередь, приводит к связыванию с ТСГ дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов. Транзиторное снижение уровня последних вызывает дополнительную стимуляцию ЩЖ со стороны ТТГ, в результате чего свободные фракции  $T_4$  и  $T_3$  сохраняются на нормальном уровне, тогда как уровень общих  $T_4$  и  $T_3$  у всех беременных женщин в норме повышен.

Уже в начале беременности происходит постепенное увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению экскреции йода с мочой и обуславливает дополнительную косвенную стимуляцию ЩЖ женщины. Кроме того, повышение потребности в йоде развивается в связи с трансплацентарным переносом йода, который необходим для синтеза тиреоидных гормонов ЩЖ плода [1–3].

В литературе имеется лишь несколько сообщений об особенностях динамики функции ЩЖ на фоне индуцированного цикла и ранних сроков наступившей при этом беременности у женщин без патологии ЩЖ. Так, A. Muller и соавт. исследовали функцию ЩЖ у женщин в программе ЭКО в период непосредственно после завершения стимуляции супероуляции и обнаружили значительное повышение уровня сывороточного ТТГ и снижение связанного  $T_4$  ( $T_{4cb}$ ) по сравнению с исходными уровнями [7]. Сходные результаты получены Л.Л. Бостанджян, которая изучала влияние стимуляции супероуляции на функциональное состояние тиреоидной системы в программе ЭКО и показала, что стимуляция супероуляции сопровождалась повышением уровня ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_{3cb}$  и снижением уровня  $T_{4cb}$  в сыворотке крови пациенток ко дню переноса эмбрионов и через 14 дней после переноса эмбрионов, что свидетельствует о напряжении тиреоидной системы на фоне стимуляции супероуляции в программе ЭКО [8].

Проспективное исследование, проведенное К. Рорре и соавт., предоставило уникальную возможность изучить самые ранние изменения функции ЩЖ у 35 женщин во время I триместра беременности после ВРТ [9]. Исходно и каждые 20 дней после стимуляции супероуляции на протяжении I триместра беременности проводилась оценка функции ЩЖ (ТТГ и  $T_{4cb}$ ) и уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Отмечено, что уровни ТТГ и  $T_{4cb}$  существенно увеличивались по сравнению с исходными на 20-й день после введения триггера овуляции (овуляторной дозы чХГ).

Кроме того, показано, что у женщин с АТ-ТПО отмечено более выраженное повышение уровней ТТГ и снижение уровней  $T_{4cb}$ , чем у женщин без антител. Авторы пришли к заключению, что на самых ранних сроках беременности после стимуляции суперовуляции происходит существенное повышение уровней ТТГ и  $T_{4cb}$ , а также о том, что у женщин с АТ-ТПО динамика этих показателей может свидетельствовать о снижении компенсаторных возможностей ЩЖ.

Те же авторы изучали функцию ЩЖ у женщин, в первый раз подвергшихся процедуре ЭКО и ПЭ, и сравнивали ее с таковой у женщин с прогрессирующей беременностью и пациентками, у которых беременность завершилась самопроизвольным выкидышем [10]. Они показали, что по сравнению с базальными, уровни ТТГ и  $T_{4cb}$  повышались значительно через 2 нед после ПЭ в обеих группах, однако эти изменения не различались между женщинами с прогрессирующей беременностью и пациентками с самопроизвольными выкидышами.

Механизм, объясняющий выявленные изменения тиреоидной функции, заключается в том, что стимуляция суперовуляции сопровождается выраженным повышением уровня эстрогенов, что приводит к повышению продукции в печени ТСГ и связыванию его с сиаловыми кислотами с последующим повышением периода жизни ТСГ. Увеличение уровня ТСГ сопровождается повышением уровня общего  $T_4$ , что приводит к снижению  $T_{4cb}$ , тем самым стимулируя повышение уровня ТТГ по механизму обратной связи. Что касается повышения уровня  $T_{4cb}$ , отмеченного в последних двух исследованиях, то авторы полагают, что инъекция овуляторной дозы чХГ – триггера овуляции могла противодействовать снижению сывороточного  $T_{4cb}$  путем прямой стимуляции ЩЖ [9, 10].

В единственной аналогичной работе E.Alexander и соавт. изучали функцию ЩЖ у 19 женщин с гипотиреозом исходно и каждые 2 нед в течение I триместра беременности, а затем ежемесячно с тем, чтобы установить время назначения и оптимальную дозу L- $T_4$ , требуемую в связи с увеличением потребности в тиреоидных гормонах в I триместре беременности. Результаты проведенного исследования показали, что повышение потребности в увеличении дозы L- $T_4$  на 47% отмечено у 85% пациенток между 4–5-й и 16-й неделями беременности (в среднем к 8-й нед), после чего она снижалась [4]. Однако в этом исследовании были только 3 пациентки, у которых беременность наступила в результате проведения ВРТ.

Мы преднамеренно проанализировали функцию ЩЖ у женщин с компенсированным гипотиреозом в ранние сроки индуцированной беременности по сравнению со спонтанной, принимая во внимание более высокие уровни эстрогенов, отмечающиеся на фоне стимуляции овуляции/суперовуляции. Несмотря на отсутствие статистически значимой динамики при сравнении абсолютных значений уровня ТТГ в основной и контрольной группах исходно и на 4–5 нед беременности, эти отличия были выявлены при оценке изменения уровня ТТГ у отдельных пациенток от начала к концу исследования в обеих группах (см. рис. 2). Выявленное повышение уровня ТТГ к 4–5 нед беременности по сравнению с исходными уровнями свидетельствовало о гиперстимуляции ЩЖ и повышении потребности в увеличении дозы L- $T_4$  в обеих группах, причем эти изменения были более выражены в группе пациенток с индуцированной беременностью. Очевидно, что стимуляция овуляции/суперовуляции в программах ВРТ приводит к более быстрому и более выраженному повышению уровня эстрогенов, чем при спонтанной беременности. Это дает нам основания пересмотреть существующую практику увеличения дозы L- $T_4$  у женщин с компенсированным гипотиреозом, которое обычно проводится в сроки до 10–12 нед при спонтанной беременности в зависимости от времени первого посещения женщиной врача акушера-гинеколога по поводу беременности.

В настоящее время не вызывает сомнений важная роль гормонов ЩЖ в реализации репродуктивной функции женщины. Полагают, что тиреоидные гормоны действуют однонаправленно с фолликулостимулирующим гормоном, оказывая прямое стимулирующее действие на функции гранулезных клеток, включая их морфологическую дифференциацию, стимулируют секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом, влияют на способность ооцитов к оплодотворению, качество и жизнеспособность эмбрионов [11, 12]. Результаты недавних исследований, посвященных этой проблеме, показали, что уровень ТТГ был значительно выше у женщин с низким качеством ооцитов и неудачными попытками программ ЭКО и ПЭ [13, 14]. Уровень ТТГ является одним из показателей прогноза эффективности программ ВРТ и свидетельствует о важной роли тиреоидных гормонов в физиологии ооцитов [15]. Поэтому у женщин с компенсированным гипотиреозом, вступающих в программы ВРТ, можно прогнозировать декомпенсацию гипотиреоза на фоне высоких нефизиологических уровней

эстрогенов, которые неминуемо будут являться следствием стимуляции суперовуляции в программах ВРТ. Для того чтобы предотвратить возможные неблагоприятные эффекты гипотиреоза на эффективность программ ВРТ, а также негативное влияние гипотироксинемии на формирование плода и развитие беременности, увеличение дозы L-T<sub>4</sub> у женщин с гипотиреозом, которые включаются в

программы ВРТ, следует проводить на этапе стимуляции овуляции/суперовуляции. Женщине с компенсированным гипотиреозом, у которой наступила спонтанная беременность, дозу L-T<sub>4</sub> следует повысить сразу после ее подтверждения, не позднее 4–5-й нед беременности. Об этом ее заранее должны оповестить акушер-гинеколог и эндокринолог еще на этапе планирования беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. М.: Мед. Эксперт. Пресс, 2003; 48.
2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Северопресс, 2002; 216.
3. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404–33.
4. Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J., et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351(3): 241–9.
5. Brent G.A. Maternal hypothyroidism: recognition and management. *Thyroid* 1999; 99: 661–5.
6. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение. М., 2004; 72.
7. Muller A.F., Verhoeff A., Mantel M.J., et al. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85(2): 545–8.
8. Бостанджян Л.Л. Влияние контролируемой стимуляции суперовуляции у пациенток программы ЭКО на функциональное состояние тиреоидной системы. *Проблемы репродукции* 2004; 5: 22–4.
9. Poppe K., Glinoe D., Tournaye H., et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3808–12.
10. Poppe K., Glinoe D., Tournaye H., et al. Thyroid function after assisted reproductive technology in women free of thyroid disease. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1753–7.
11. Goldman S., Dirnfeld M., Abramovici H., Kraiem Z. Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) modulates hCG-regulated progesterone secretion, cAMP accumulation and DNA content in cultured human luteinized granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 96(1–2): 125–31.
12. Wakim A.N., Polizotto S.L., Burholt D.R. Influence of thyroxine on human granulosa cell steroidogenesis in vitro. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12(4): 274–7.
13. Kim C.H., Chae H.D., Kang B.M., Chang Y.S. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40(1): 2–8.
14. Poppe K., Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18(2): 153–65.
15. Cramer D.W., Sluss P.M., Powers R.D., et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003; 20(6): 210–5.



# ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

## РЕЗЮМЕ

Проведено исследование, показавшее, что во время беременности у женщин как с органическими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, так и у практически здоровых женщин регистрируются сложные нарушения сердечного ритма: частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия с дуплетами, триплетами и пробежками наджелудочковой тахикардии. Кардиоваскулярная патология представлена широким спектром заболеваний: оперированными и неоперированными врожденными и ревматическими пороками сердца, постмиокардитическим кардиосклерозом. Почти у половины беременных с аритмией диагностируется «идиопатическая» форма заболевания, появление которой не связано с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Особого внимания требуют беременные с пролапсом митрального клапана и регургитацией I и II степени, т.к. у них с высокой частотой выявляются сложные нарушения сердечного ритма, требующие назначения антиаритмической терапии.

**Ключевые слова:** беременность, нарушения сердечного ритма, «идиопатическая» аритмия.

## ABSTRACT

The results of trial shows that complicated heart rate disorders (frequent ventricular and supraventricular extrasystole with duplets, triplets and supraventricular tachycardia) were registered in pregnant women with organic alterations of cardiovascular system and healthy patients. Cardiovascular pathology in pregnant women consists of wide spectrum of diseases: operated and non-operated congenital and rheumatic heart diseases, postmyocarditic cardiosclerosis. Almost a half of pregnant women with arrhythmia have «idiopathic» type of disease. Onset of this disorder was not concerned with diseases of cardiovascular system. Special attention should be given to pregnant women with prolapse of mitral valve and mild and moderate regurgitation, because complicated disorders of heart rate was registered in this patients very frequently. Patients with such disorders require treatment with antiarrhythmic medications.

**Key words:** pregnancy, heart rate disorders, «idiopathic» arrhythmia.

Р.И.Стрюк,  
Ю.М.Бухонкина,  
Д.У.Шоикимова

Московский государственный медико-стоматологический университет,  
Городская клиническая больница № 67,  
Москва

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Стрюк  
Раиса Ивановна,**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Московского государственного медико-стоматологического университета

**Адрес:** 123448 Москва,  
ул. Саляма Адила, д. 2

По данным немногочисленных исследований, различные нарушения сердечного ритма и проводимости в период беременности встречаются у 5–15% женщин, чаще они протекают бессимптомно и имеют доброкачественный характер [1, 2]. Однако в некоторых случаях аритмия приводит к нестабильности гемодинамики и может способствовать гипоперфузии плаценты, снижению массы тела новорожденного и даже представлять угрозу для жизни матери и плода. Так, по данным S.Tateno и соавт., у 24% женщин с нарушениями сердечного ритма при беременности рождаются дети со сниженной массой тела, а в 6,9% случается мертворождение [3].

В генезе нарушений сердечного ритма при беременности большую роль отводят гормональным, гемодинамическим, метаболическим изменениям в организме матери, вегетативному дисбалансу. Например, H.Baumgartner отмечает, что врожденные пороки сердца, как оперированные, так и неоперированные, в той или иной степени увеличивают вероятность возникновения аритмий в период беременности [4]. Эти данные подтверждают единичные клинические случаи, описанные в литературе [5]. По данным разных авторов, в 56–80% случаев нарушения сердечного ритма у беременных возникают на фоне органического поражения сердца, и лишь в 20–44% — при их отсутствии [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение нарушений сердечного ритма и возможных этиологических факторов их развития у беременных.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 133 беременные, находившиеся на обследовании и лечении в специализированном кардиологическом отделении Городской клинической больницы № 67 Департамента здравоохранения



г. Москвы и в отделении патологии беременности специализированного родильного дома этой же клиники во II и III триместрах гестации. Из них 113 беременных находились под наблюдением в связи со «сложными» нарушениями сердечного ритма, включая желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) класса 3 и выше (по классификации Лауна–Вольфа в модификации Райана и Кена), наджелудочковую экстрасистолию (НЖЭС) при общем количестве экстрасистол более 10 тыс. в сутки или при наличии куплетов, залпов, пробежек пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ), синдром предвозбуждения желудочков. Группу сравнения составили 20 беременных с нормальным синусовым ритмом сердца. Условием включения в исследование явилось получение информированного согласия женщин на их участие.

Комплексное обследование пациенток включало наряду с рутинными методами лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе с оценкой функционального состояния щитовидной железы, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру на мониторах Medilog Prima и Schiller MT-200. Регистрация проходила по двум каналам (соответствуют модифицированным 2 и 5 грудным отведениям по Вильсону). Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате Logic-400 методами двумерной и доплер-эхокардиографии с регистрацией в М- и В-импульсно-волновом и непрерывно-волновом режимах.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета программ Biostatistics 4.03. Количественные переменные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Различия средних оценивали с помощью критерия Стьюдента для

независимых выборок. Сравнение качественных переменных, представленных в виде абсолютных значений и соответствующей частоты события, проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил  $27,1 \pm 5,7$  года (диапазон от 18 до 47 лет). В официальном браке состояли 110 (82,7%) женщин, не замужем были 23 (17,3%). Данные о сроке беременности (преимущественно II триместр), индексе массы тела позволяли говорить об однородности распределения обследуемых по группам (табл. 1). Число первобеременных (69 женщин; 51,9%) и повторобеременных (64 женщины; 48,1%) в обеих группах было примерно одинаковым, количество беременностей среди повторобеременных варьировало от 2 до 5.

Анализ акушерского анамнеза повторобеременных показал, что у 24 (37,5%) женщин предыдущие беременности и роды протекали с осложнениями, в 7 случаях отмечались аномалии родовой деятельности, в 4 – преждевременные роды, в 3 – была проведена операция кесарева сечения. У 10 женщин наблюдались самопроизвольные прерывания беременности в разные сроки, более чем у половины (59,3%) повторобеременных были медицинские аборт.

По данным анамнеза, у 84 (63,2%) женщин вредные привычки отсутствовали, 49 (36,8%) ранее курили или продолжали курить на момент обследования, при этом количество выкуриваемых сигарет в сутки колебалось от 2 до 30. У подавляю-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика беременных, включенных в исследование

Показатель	Беременные с нарушениями ритма сердца ( $n = 113$ )	Беременные с синусовым ритмом сердца ( $n = 20$ )	$p$
Возраст, годы	$26,8 \pm 5,9$	$27,6 \pm 4,5$	0,66
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$23,6 \pm 1,5$	$23,2 \pm 1,6$	0,57
Срок гестации, нед	$19,6 \pm 3,9$	$20,3 \pm 4,5$	0,47
– II триместр, абс. (%)	107 (95)	18 (90)	0,58
– III триместр, абс. (%)	6 (5)	2 (10)	0,77
Первобеременные, абс. (%)	58 (51)	11 (55)	0,93
Повторобеременные, абс. (%)	55 (49)	9 (45)	0,93
С органической патологией, абс. (%)	54 (48)	–	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

шего числа беременных была выявлена отягощенная наследственность по кардиологическим заболеваниям и метаболическим изменениям: на артериальную гипертонию у родителей указывали 55,6% женщин, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения – 8,2%; ожирение – 33,1%; сахарный диабет у родителей отмечали 4,5% беременных.

В зависимости от наличия или отсутствия кардиоваскулярной патологии все пациентки были разделены на две группы. Группу 1 составили 62 женщины с нарушениями сердечного ритма и органическими изменениями сердечно-сосудистой системы. В группу 2 вошла 51 пациентка, у которых в процессе обследования органических изменений со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной систем, органов ЖКТ не было выявлено. Нарушения сердечного ритма у них были классифицированы как «идиопатическая» аритмия. Группу контроля (3 группа) составили 20 практически здоровых женщин с нормальным синусовым ритмом в те же сроки беременности, что и у женщин основной группы.

Причинами аритмий в 1-й группе были гипертрофическая кардиомиопатия ( $n = 3$ ), открытое овальное окно ( $n = 3$ ), дилатационная кардиомиопатия ( $n = 4$ ), недостаточность митрального клапана ревматического генеза ( $n = 4$ ), неоперированный дефект межжелудочковой перегородки ( $n = 6$ ), корригированная в детстве тетрада Фалло ( $n = 1$ ) и постмиокардитический кардиосклероз ( $n = 10$ ). Часто встречался пролапс митрального клапана ( $n = 30$ ), из них митральная регургитация I степени выявлена в 9 случаях, II степени – в 21 случае.

По данным мониторинга ЭКГ по Холтеру регистрировалась частая экстрасистолия (количество экстрасистол за сутки колебалось от 8 до 50 тыс.). У части женщин были зафиксированы

куплеты ( $n = 6$ , от 13 до 80 за сутки) и триплеты ( $n = 4$ , количество триплетов – от 3 до 150 за сутки). У пяти женщин имели место пробежки желудочковой тахикардии (от 1 до 5 за сутки) с ЧСС от 156 до 229 в минуту. Данные нарушения ритма соответствовали III–IV классу по классификации В. Lown и N. Wolff (1971 г.). В анализируемых группах не было выявлено статистически значимых различий по грациям желудочковой экстрасистолии, но по количеству как желудочковых, так и наджелудочковых экстрасистол была обнаружена достоверная разница. Так, максимальное число ЖЭС было зарегистрировано в группе «идиопатических» нарушений ритма сердца, а НЖЭС – в группе пациенток с органической патологией сердца. В группе здоровых пациенток регистрировался нормальный синусовый ритм, иногда встречались единичные НЖЭС (табл. 2).

Представляло интерес исследование частоты и характера экстрасистолии у пациенток с пролапсом митрального клапана (ПМК), который распространен в популяции и многими рассматривается как вариант нормы. С этой целью мы выделили в отдельную группу беременных с достоверным ПМК (табл. 3).

Из представленных данных видно, что у беременных с ПМК в отличие от остальных групп обследованных достоверно реже регистрировались НЖЭС, лишь только у одной пациентки с ПМК и митральной регургитацией II степени общее количество НЖЭС превышало 1 000 в сутки. В то же время число желудочковых экстрасистол в этой группе было сравнимо с аналогичным показателем в группе «идиопатических» нарушений сердечного ритма. Традиционно ПМК без гемодинамически значимой регургитации воспринимается кардиологами как доброкачественное заболевание, редко требующее постоянной поддерживающей терапии. На примере наших данных можно

Таблица 2

Характер нарушений сердечного ритма по данным холтеровского мониторинга ЭКГ в группах сравнения

Показатель	Группа 1 ( $n = 62$ )	Группа 2 ( $n = 51$ )	Группа 3 ( $n = 20$ )
Средний класс ЖЭС	$2,9 \pm 1,6$	$2,1 \pm 1,8$	$2,4 \pm 1,3$
Количество ЖЭС в сут, абс.	$4300 \pm 300$	$6200 \pm 530$ <sup>1</sup>	$500 \pm 40$ <sup>1, 2</sup>
Количество НЖЭС в сут, абс.	$3800 \pm 300$	$2000 \pm 150$ <sup>1</sup>	$600 \pm 50$ <sup>1, 2</sup>

**Примечание.**

Группа 1 – женщины с нарушениями сердечного ритма и органическими изменениями сердечно-сосудистой системы; группа 2 – женщины с «идиопатической» аритмией; группа 3 – практически здоровые женщины с нормальным синусовым ритмом.

<sup>1, 2</sup> – статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с 1 и 2 группой, соответственно.

Среднее количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в группах сравнения

Вид экстрасистол	Среднее значение	ПМК ( $n = 30$ )	Органическая патология сердца ( $n = 32$ )	«Идиопатическое» нарушение ритма ( $n = 51$ )
НЖЭС	1870 ± 290 (макс. 17 200)	70 ± 11 (макс. 1 000)	3900 ± 380 * (макс. 13 000)	1800 + 220 *,** (макс. 17 200)
ЖЭС	5160 ± 320 (макс. 15 750)	5300 ± 430 (макс. 15 000)	3 200 ± 240 * (макс. 8 000)	6200 + 540 ** (макс. 15 750)

**Примечание.**\* Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с беременными с ПМК.\*\* Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с беременными с органической патологией.

говорить о неправомерности такой позиции. Большое количество ЖЭС высоких градаций на фоне органической патологии сердца (к которой относится ПМК) способно оказать влияние на внутрисердечную гемодинамику и при наличии дополнительных факторов риска (дисэлектролитемия, инфекционный процесс, стресс и т.д.) спровоцировать устойчивые желудочковые тахикардии.

Во время беременности экстрасистолия является одним из самых частых нарушений сердечного ритма и почти у половины пациенток выявляется без каких-либо органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ или эндокринной системы. В качестве основных причин экстрасистолии в период беременности рассматривают физиологические изменения гемодинамики, эмоциональное возбуждение, прием алкоголя, кофе, крепкого чая, курение, переедание, злоупотребление острой пищей. Большое значение имеет нарушение электролитного баланса с развитием гипомагниемии и гипокалиемии, применение лекарственных средств – симпатомиметиков, кофеина, а также нейро-циркуляторная дистония и органическое поражение сердца, в частности, перенесенный миокардит, пороки сердца, кардиомиопатии и другие болезни. У беременных с врожденными пороками сердца в возникновении аритмий могут играть роль также специфические морфологические изменения и гемодинамические особенности, связанные с пороком сердца, а также послеоперационные рубцы [3].

Предсердная экстрасистолия – состояние, которое часто обнаруживается при рутинном обследовании беременных и, как правило, регистрируется у практически здоровых женщин. Появление политопных или залповых экстрасистол незадолго до родов или в раннем послеродовом периоде, как считают D.Meller и соавт., может являться одним из признаков перипартальной кардиопатии [6].

ЖЭС могут появиться впервые, либо может возрастать их частота как у практически здоровых беременных, так и при наличии патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [7]. Следует подчеркнуть, что сама беременность с ее физиологическими гормональными и гемодинамическими изменениями может выступать в качестве аритмогенного фактора. Аритмия при беременности нередко протекает бессимптомно, но в ряде случаев пациенток могут беспокоить сердцебиение, ощущение замирания, перебоев в работе сердца. Нередко эти жалобы доминируют и приводят к ухудшению качества жизни, в ряде случаев у беременных с аритмией даже без органических изменений со стороны ССС могут возникать нестабильность гемодинамических параметров и задержка внутриутробного развития плода, что требует проведения антиаритмической терапии.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что во время беременности у пациенток как с органическими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, так и у практически здоровых женщин регистрируются сложные нарушения сердечного ритма: частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия с дуплетами, триплетами и пробежками наджелудочковой тахикардии. Кардиоваскулярная патология представлена широким спектром заболеваний: оперированными и неоперированными врожденными и ревматическими пороками сердца, постмиокардитическим кардиосклерозом. Почти у половины беременных с аритмией диагностируется «идиопатическая» форма заболевания, появление которой не связано с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Особого внимания требуют беременные с пролапсом митрального клапана и регургитацией I и II степени, т.к. у них с высокой частотой выявляются сложные нарушения сердечного ритма, требующие назначения антиаритмической терапии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дидина Н.М., Ефимочкина В.И. Структура заболеваний сердца у беременных в современных условиях. Экстрагенитальная патология и беременность. М., 1986; 44–9.
2. Смирнова Л.М. Беременность и роды при нарушениях ритма сердца. Вопросы охраны материнства и детства 1971; 4: 62–5.
3. Tateno S., Niwa K., Nakazawa M., Akagi T., Shinohara T., Yasuda T. Arrhythmia and conduction disturbances in patients with congenital heart disease during pregnancy: multicenter study. *Circ J* 2003; 67: 992–7.
4. Baumgartner H. Reproductive issues in adults with congenital heart disease: arrhythmias during pregnancy: importance, diagnosis and therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(2): 94–7.
5. Bernal O., Moro C. Cardiac arrhythmias in women. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(6): 609–18.
6. Meller J., Collaman M.E. Rhythm disorders and pregnancy. In Gleicher N. ed. *Cardiac problems in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease*. New York: Alarm R Liss 1987; 167.
7. Lown B., Tykocinski M., Garfein A., Brooks P. Sleep and ventricular premature beats. *Circulation* 1973 Oct; 48(4): 691–701.
8. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: МИА, 1997; 434.
9. Villareal R.P., Woodruff A.L., Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Tex Heart Inst J* 2001; 28: 265–75.

**Гидралазин для лечения тяжелой гипертензии у беременных: мета-анализ**

В исследовании сравнивались исходы лечения тяжелой гипертензии у беременных с применением гидралазина и других гипотензивных средств. В мета-анализ включались результаты рандомизированных контролируемых исследований эффективности короткодействующих гипотензивных препаратов, опубликованные в период с 1966 по сентябрь 2002 г. Поиск и выборку данных осуществляли два независимых эксперта. Для проведения мета-анализа использовалась программа RevMan, данные анализировались с применением модели фиксированных эффектов (fixed effects model), рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал. Вторичной конечной точкой мета-анализа явилось вычисление различий величины риска. Всего в мета-анализ были включены результаты 21 исследования ( $n = 893$  женщин), в 8 из которых гидралазин сравнивали с нифедипином, в 5 – с лабеталолом. Авторы мета-анализа обнаружили тенденцию, согласно которой назначение гидралазина беременным с тяжелой гипертензией было более эффективным, чем лабеталол (2 исследования) – ОР 0,29 (0,08; 1,04), но менее эффективным, чем нифедипин или исрадипин – ОР 1,41 (0,95; 2,09) (4 исследования). Вместе с тем отмечена статистически значимая гетерогенность результатов исследований и качества их методологического исполнения. В целом, по данным 13 исследований, применение гидралазина, в сравнении с другими гипотензивными средствами короткого действия, увеличивало риск развития у беременной гипотензии – ОР 3,29 (1,50; 7,23), разрешения беременности посредством кесарева сечения – ОР 1,30 (1,08; 1,59) (по данным 14 исследований), отслоения плаценты – ОР 4,17 (1,19; 14,28) ( $n = 5$ ), развития олигурии – ОР 4,00 (1,22; 12,50) ( $n = 3$ ). Со стороны плода отмечалось увеличение риска неблагоприятного влияния на частоту сердцебиений плода – ОР 2,04 (1,32; 3,16) ( $n = 12$ ), рождения с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте – ОР 2,70 (1,27; 5,88) ( $n = 3$ ). При анализе большинства исходов лечения отмечена гетерогенность результатов исследований, свидетельствующих о наличии существенных различий в дизайне их проведения, характеристиках участвующих женщин и др. В результате приема гидралазина отмечался более высокий риск развития побочных эффектов лечения – ОР 1,50 (1,16; 1,94) ( $n = 12$ ), но при сравнении с лабеталолом – меньший риск брадикардии у новорожденных – ОР 0,24 (0,06; 0,42) ( $n = 3$ ). Авторы мета-анализа заключили, что хотя полученные результаты и не могут рассматриваться в качестве прямых рекомендаций для клинической практики, но они также и не поддерживают выбор гидралазина в качестве средства первой линии при лечении тяжелой гипертензии у беременных.

*Источник. BMJ. 2003 Oct 25; 327(7421): 955–60. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. Magee L.A., Cham C., Waterman E.J., Ohlsson A., von Dadelszen P. University of British Columbia, BC Women's Hospital and Health Centre, 4500 Oak Street, Vancouver, BC, Canada V6H 3N1.*

# СТРЕССОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: «НОВОЕ» ЗАБОЛЕВАНИЕ СЕРДЦА ЖЕНЩИН, НАХОДЯЩИХСЯ В ПЕРИОДЕ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

## РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются современные представления о стрессовой кардиомиопатии (СКМП), одной из важных характеристик которой считается ее преимущественное развитие у женщин, находящихся в постменопаузе. СКМП представляет собой обратимую кардиомиопатию, проявления которой напоминают острый коронарный синдром (ОКС), в связи с чем СКМП должна быть включена в круг заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз у больных с предполагаемым ОКС и нарушениями локальной сократимости. Следует обратить внимание, что СКМП часто развивается при наличии провоцирующего стрессового (эмоционального, физического) фактора, главным образом, при отсутствии стенозирующего поражения коронарных артерий. Оптимальная тактика лечения больных с СКМП не разработана. Выздоровление пациентов происходит при проведении поддерживающей терапии, включающей аспирин,  $\beta$ -блокатор, диуретик, внутривенное введение гепарина по показаниям.

**Ключевые слова:** женщины, стрессовая кардиомиопатия, дифференциальная диагностика.

## АБСТРАКТ

Modern conception about stress cardiomyopathy is described in this article. One of main characteristics of stress cardiomyopathy is its primary development in women in postmenopause. Stress cardiomyopathy is reversible type of cardiomyopathy, clinical course of it has symptoms typical to acute coronary syndrome (ACS). Differential diagnosis with stress cardiomyopathy should be provided in women with potential ACS and disorders of local conduction. stress cardiomyopathy frequently develops in presence of stress (emotional, physical) factors without stenosis of coronary arteries. Optimal management of stress cardiomyopathy is not developed. Recovery of patients is achieved with use of supporting therapy including acetylsalicylic acid,  $\beta$ -blockers, diuretic, and heparin intravenously.

**Key words:** women, stress cardiomyopathy, differential diagnosis.

**С.Р.Гиляревский**

Российская  
медицинская академия  
последипломного  
образования



ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Гиляревский  
Сергей Руджерович,**  
доктор медицинских  
наук, профессор  
кафедры клинической  
фармакологии РМАПО.

**Адрес:** 123995 Москва,  
ул. Баррикадная, д. 2/1

**Н**е так давно стало известно, что тяжелый психологический стресс может вызывать развитие острой преходящей дисфункции левого желудочка (ЛЖ), сопровождающейся клиническими проявлениями [1]. Впервые заболевание, имеющее такие признаки, было зафиксировано в Японии [2–7], а позднее и в некоторых других странах [8]. Впервые описанный японскими авторами в 1990 г. синдром был назван «кардиомиопатия takotsubo (тако-тсубо)» на основании сходства данных ангиограммы ЛЖ с ловушкой для осьминога [9]. Кроме того, такой синдром стали обозначать как стрессовая кардиомиопатия (СКМП), учитывая наличие связи между развитием заболевания и психологическим стрессом, а также его возможные патофизиологические звенья.

## Распространенность СКМП

Точная частота развития СКМП остается неизвестной, что объясняется относительно недавним описанием данного заболевания, различиями в его клинических проявлениях и отсутствием единых диагностических критериев. Тем не менее результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что примерно у 1–2% больных, госпитализированных с предварительным диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) или инфаркта миокарда (ИМ), на самом деле имеется СКМП [10–14]. По данным статистических отчетов Американской ассоциации кардиологов, в США ежегодно с основным диагнозом острого инфаркта миокарда из стационаров выписывается около 700 тыс. больных [15]. Таким образом, можно предполагать, что только в США число случаев СКМП может достигать 7–14 тыс. случаев в год. Интерес, вызванный описанным синдромом, обусловлен его клиническими проявлениями, напоминающими ИМ и ОКС, а также возможностью неблагоприятного исхода, с одной стороны, и высокой выживаемостью при проведении соответствующей терапии, с другой.



## Влияние пола и возраста на риск развития СКМП

Своеобразие СКМП заключается в том, что она обычно развивается у женщин, находящихся в постменопаузе. Анализ публикаций, в которых приводятся описания серии случаев СКМП, свидетельствует о том, что примерно в 90% его развитие отмечали у женщин [16]. Средний возраст достигал 58–75 лет, и только 3% больных были моложе 50 лет [17, 18]. Причина преобладания женщин среди больных со СКМП остается неизвестной, но возникают предположения о том, что уменьшение выработки эстрогенов влияет на возможность развития заболевания. Кроме того, высказывалось мнение о том, что СКМП редко диагностируется у мужчин из-за более высокой распространенности ишемической болезни сердца [16]. Однако такая гипотеза маловероятна, учитывая, что во всех опубликованных сериях случаев СКМП отмечалось существенное преобладание женщин.

## Возможные механизмы развития СКМП

Точный механизм развития СКМП еще предстоит выяснить. В исследовании I. Wittstein и соавт. было обнаружено повышение концентрации катехоламинов, мозгового натрийуретического пептида, серотонина и нейропептида Y в крови при СКМП [19]. Результаты этого исследования указывают на то, что токсическое действие катехоламинов может быть одним из ведущих механизмов развития СКМП. Вероятно, повышение уровня катехоламинов приводит к возникновению спазма коронарных артерий, включая сосуды микроциркуляторного русла, что обуславливает развитие «оглушения» миокарда в нижних 2/3 ЛЖ. Ранее сообщалось о возможности сужения коронарных сосудов [20] и развития дисфункции микроциркуляторного русла [21] на фоне повышения симпатического тонуса после стресса даже в отсутствие ишемической болезни сердца. Ранее мы также наблюдали женщину со СКМП, у которой при ангиографическом исследовании выявлялись множественные участки спазма коронарных артерий, что тоже указывает на роль спазма в патогенезе заболевания. Однако этот механизм развития СКМП может быть не единственным. Действие катехоламинов приводит к непосредственному повреждению миоцитов за счет образования свободных радикалов [22], перегрузки кальцием, вызываемой цАМФ [23], а также сопровождается воспалительной ответной реакцией мононуклеарных клеток интерстициальной ткани, которая отличается от наблюдаемой при остром ИМ [19]. Помимо этого, при СКМП выявлялись нарушения метаболизма жирных кислот как при нормальном кровотоке в коронарных артериях [24], так и при нарушениях микроциркуляции [10].

Не совсем понятно, почему при СКМП развивается выраженная гипокинезия или акинезия сегментов, расположенных в нижних 2/3 ЛЖ. Имеются некоторые данные о том, что ответная реакция миокарда верхушки на симпатическую стимуляцию выражена в большей степени, чем в других отделах сердца [25], но обусловлено ли это различием в плотности  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов или же другими факторами, остается неизвестным. Следует учитывать, что даже кратковременный спазм коронарных сосудов может приводить к появлению разницы в давлении в артериях основания и верхушки сердца, сопровождаемая распространением спазма сосудов микроциркуляторного русла. Данные, полученные в экспериментальной модели СКМП на животных, свидетельствуют о быстрой активации р44/p42 митоген-активированной протеинкиназы с последующим преходящим повышением «ранней ответной реакции» генов в эндотелии, гладких мышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах [26]. Такая ответная реакция генов подавляется за счет применения  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторов. Об активации внутренних механизмов защиты и адаптации к стрессу при экспериментальной СКМП свидетельствует и образование в кардиомиоцитах ЛЖ белков теплового шока (молекулярная масса 70 кДа) [26].

До настоящего времени остается много нерешенных вопросов, касающихся патофизиологических механизмов СКМП. Во всех описанных сериях случаев данного заболевания преобладали женщины, находящиеся в постменопаузе. Это позволяет высказать предположение о том, что дефицит эстрогенов может обуславливать повышенную чувствительность к катехоламинам, особенно при их высокой концентрации. Однако данные клинической практики позволяют поставить под сомнение такое предположение. В представленной нами серии случаев у 65% больных ранее была выполнена гистерэктомия, и примерно 60% женщин в момент развития СКМП применяли препараты, содержащие конъюгированные эстрогены. Весьма вероятно, что после гистерэктомии происходит существенное изменение функции сосудов микроциркуляторного русла. Тем не менее неожиданным оказалось то, что применение синтетических эстрогенов, по крайней мере по данным клинического наблюдения, не приводило к защитному действию. Полученные данные противоречат результатам экспериментального исследования T. Ueyama и соавт., в котором было показано, что у крыс с удаленными яичниками применение эстрадиола уменьшает выраженность проявлений СКМП [27]. Такое несоответствие отчасти можно объяснить различием в дозах эстрогенов, которые использовали в эксперименте на животных и при проведении заместительной

гормональной терапии. Так, у животных доза эстрадиола достигала 10 мг на 250–300 г массы тела, в то время как женщины принимали конъюгированные эстрогены в дозе 0,625–2,5 мг на 65–85 кг массы тела. Возможно, это не единственное различие между условиями эксперимента и клиническими случаями СКМП.

### Клинические проявления СКМП

У большинства больных со СКМП клинические проявления невозможно отличить от таковых при ОКС. Боли в грудной клетке в покое, по характеристикам соответствующие стенокардии, становятся поводом для обращения за медицинской помощью у 50–60% больных. Начальным симптомом заболевания может быть одышка, но обморочные состояния или остановка кровообращения, развивающиеся вне стационара, отмечаются редко [17, 18]. Среди больных со СКМП, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, выше вероятность выявления отека легких, изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) ишемического характера или повышения в крови уровня биомаркеров повреждения

миокарда. В целом выраженные нарушения гемодинамики встречаются достаточно редко, но признаки слабовыраженной или умеренной застойной сердечной недостаточности выявляют часто. Возможно развитие артериальной гипотонии, которое обычно обусловлено снижением ударного объема сердца, реже – динамической обструкцией выносящего тракта ЛЖ [16]. О развитии кардиогенного шока сообщается как о редком осложнении.

Характерным для СКМП считается наличие предшествующего выраженного эмоционального или физического напряжения, которое отмечается примерно у 70% больных (см. табл. 1) [17, 18, 28]. Следует отметить, что подобные провоцирующие факторы удается выявить не у всех больных, несмотря на тщательный сбор анамнеза, поэтому отсутствие таких факторов не исключает диагноз СКМП. Об увеличении частоты развития СКМП сообщалось после землетрясения в префектуре Центральная Ниигата в Японии в 2004 г. [29]. Это наблюдение впервые стало основанием для предположения о том, что некоторые случаи развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерт-

Таблица 1

Стрессовые факторы, которые провоцировали развитие СКМП [4, 10, 17, 18, 30–33]

Тип стрессовых факторов	Характеристика факторов
Эмоциональный стресс	Смерть, тяжелое заболевание или травма членов семьи, друзей или любимых домашних животных
	Получение неблагоприятных известий (например, о диагнозе тяжелого заболевания, разводе дочери, призыве супруга для участия в боевых действиях)
	Участие в споре
	Публичное выступление
	Привлечение к процессуальным действиям
	Финансовые потери (в бизнесе, азартной игре)
	Участие в дорожно-транспортном происшествии
	Неприятная неожиданность
	Переезд на новое место жительства
Другие факторы физического или химического воздействия	Выполнение хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце (например, холецистэктомия, гистерэктомия)
	Тяжелое заболевание (например, обострение бронхиальной астмы или обструктивного заболевания легких, заболевания соединительной ткани, острый холецистит, псевдомембранозный колит)
	Сильная боль (например, обусловленная переломом костей, почечной коликой, пневмотораксом, эмболией легочной артерии)
	Выход из состояния наркоза
	Применение кокаина
	Наркотическая абстиненция
	Нагрузочный тест (например, нагрузочная проба с добутамином и визуализацией миокарда с помощью эхокардиографии)
Тиреотоксикоз	

ности от ССЗ, которые связаны со стихийными бедствиями, войнами и спортивными соревнованиями, могут быть обусловлены развитием СКМП.

## Диагностика и дифференциальная диагностика СКМП

### Изменения ЭКГ

Наиболее частым изменением ЭКГ при СКМП бывает подъем сегмента *ST* выше изоэлектрической линии, что напоминает картину ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМ-*ST*) [4]. Однако по данным, представленным в литературе, имеется существенная вариабельность частоты выявления такого изменения ЭКГ (от 46 до 100%) [17]. Существуют, по крайней мере, две причины, которыми можно объяснить подобную вариабельность частоты выявления подъема сегмента *ST* при СКМП. Во-первых, такой подъем бывает преходящим, следовательно, вероятность его регистрации зависит от продолжительности периода между развитием симптомов и обращением за медицинской помощью. Во-вторых, возможна ошибка, связанная с отбором больных, поскольку при наличии подъема сегмента *ST* выше вероятность быстрого выполнения больным ангиографии коронарных артерий и оценки функции ЛЖ. Обычно подъем сегмента *ST* регистрируется в прекардиальных отведениях, но может отмечаться также в нижних и боковых отведениях. Кроме того, при обследовании больных со СКМП могут регистрироваться неспецифические патологические изменения зубца *T*, впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, а в некоторых случаях — нормальная ЭКГ. В тех случаях, когда у больных со СКМП имеется подъем сегмента *ST*, его амплитуда обычно меньше, чем при ИМ-*ST*. Как правило, только данных ЭКГ, снятой в 12 отведениях, бывает недостаточно для разграничения СКМП и ИМ [34, 35]. Характерная и часто встречающаяся эволюция изменений ЭКГ, которая отмечается в течение 2–3 дней, включает возвращение сегмента *ST* к изоэлектрической линии, появление диффузной инверсии зубцов *T*, которые часто имеют большую амплитуду и регистрируются в большинстве отведений, а также удлинение скорректированного интервала *Q–T*. Редко может наблюдаться преходящее появление патологических зубцов *Q*. Инверсия зубцов *T* и удлинение интервала *Q–T* обычно исчезают в течение 3–4 мес, но могут проходить уже через 4–6 нед, а в отдельных случаях могут регистрироваться через год и более [36, 37].

### Повышение уровня кардиоспецифических ферментов в крови

У большинства, если не у всех больных, отмечается умеренное повышение концентрации кардиос-

пецифического тропонина *T* в крови, максимальный уровень которого достигается в течение 24 ч [1, 10, 38]. Повышение биомаркеров повреждения миокарда выражено в меньшей степени, чем при ИМ-*ST*, и не соответствует тяжести острого нарушения локальной сократимости миокарда, характерного для СКМП. Уровень циркулирующего мозгового натрийуретического пептида, маркера дисфункции желудочков, всегда повышен; причем имеется прямая связь между концентрацией пептида и конечным диастолическим давлением в ЛЖ [39].

### Данные, полученные с помощью ангиографии коронарных артерий и методов визуализации сердца

У большинства больных со СКМП результаты ангиографии коронарных артерий свидетельствуют об отсутствии их изменений или о слабовыраженном атеросклерозе [17, 18]. В редких случаях возможно сочетание стенозирующего поражения коронарных артерий и СКМП, учитывая высокую распространенность атеросклероза коронарных артерий среди лиц, имеющих риск развития СКМП.

Характерные изменения локальной сократимости включают гипокинез или акинез средних и верхушечных сегментов ЛЖ. При этом отмечается сохранение систолической функции базальных сегментов. Следует отметить, что нарушения сократимости миокарда обычно охватывают зону, превышающую ту, которая кровоснабжается какой-либо одной коронарной артерией. С помощью трансторакальной эхокардиографии можно выявить нарушения локальной сократимости ЛЖ. Однако следует помнить о том, что получение истинного изображения верхушки сердца может быть затруднено, особенно у больных, нуждающихся в неотложной помощи. Нередко диагноз СКМП устанавливают в операционной, в ходе выполнения вентрикулографии ЛЖ, поскольку обычно предполагают ОКС, по поводу которого больные направляются для выполнения неотложной или экстренной ангиографии коронарных артерий. Исследование правого желудочка также позволяет выявить сходные нарушения локальной сократимости миокарда примерно у 30% больных, которые имеют тенденцию к более тяжелому состоянию, и у которых имеется более высокий риск развития застойной сердечной недостаточности [40, 41].

Относительно недавно был описан вариант течения СКМП, который отмечается у небольшого числа больных с классическими проявлениями СКМП [42, 43]. В таких случаях у больных сохраняется функция верхушки ЛЖ, но отмечаются нарушения сократимости средних сегментов ЛЖ (вариант СКМП с сохранением функции верхушки). Нельзя исключить, что в подобных случаях имеется

классический вариант течения СКМП, но происходит раннее восстановление функции верхушки. К редким вариантам заболевания относят СКМП с развитием гипокинеза базальных отделов сердца, но сохраненной функцией верхушки («инвертированная форма кардиомиопатии takotsubo») [44].

Применение магнитно-резонансной томографии сердца считается полезным методом оценки распространенности локальной сократимости желудочков, использование которого также позволяет отличать СКМП, для которой характерно отсутствие отсроченного усиления изображения гадолинием, от ИМ и миокардитов, для которых характерно наличие такого усиления [1, 45–47].

**Дифференциальная диагностика СКМП и других заболеваний сердца**

Считается, что у любого больного с острым ИМ следует проводить дифференциальный диагноз со СКМП [16]. Однако наиболее типичная ситуация, при которой на практике следует в первую очередь проводить дифференциальный диагноз между этими заболеваниями, встречается в тех случаях, когда женщина, находящаяся в периоде постменопаузы, обращается за медицинской помощью с жалобами на боли в грудной клетке или одышку, которые по времени связаны с эмоциональным или физическим стрессом и сопровождаются повышением в крови уровня кардиоспецифических биомаркеров или развитием патологических изменений ЭКГ. Кроме того, наличие СКМП следует включать в перечень заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз в тех случаях, когда у боль-

ного, находящегося на стационарном лечении (включая наблюдающихся в отделениях интенсивной терапии), остро снижается систолическая функция ЛЖ в сочетании с одним из следующих признаков или более: нарушение гемодинамики, отек легких, повышение уровня тропонина в крови, а также признаки ишемии или ИМ. Следует отметить, что доля мужчин может быть выше среди больных со СКМП, которые наблюдаются в отделениях интенсивной терапии [1, 48, 49].

Для диагностики СКМП у больных, обращающихся за медицинской помощью, ранее предлагали использовать критерии клиники Мейо [17]. Однако по мере углубления понимания сущности заболевания критерии несколько изменились [50]. Новый вариант критериев представлен в *таблице 2*. В соответствии с последним вариантом рекомендаций не исключают больных, у которых СКМП развивается на фоне внутримозгового кровоизлияния, включая субарахноидальное кровоизлияние. Неврогенное оглушение миокарда в такой ситуации имеет такие же характеристики, как и при СКМП [51, 52], и, вероятно, может считаться проявлением сходного заболевания сердца.

Наибольшая вероятность установления диагноза СКМП имеется в тех лечебных учреждениях, где первичные чрескожные вмешательства на коронарных артериях выполняются у больных с ИМ-*ST* или такие вмешательства применяются как ранняя инвазивная тактика лечения ОИМ без подъема сегмента *ST*. Отсутствие стенозирующего поражения коронарных артерий и характерные нарушения ло-

**Таблица 2**

**Новый вариант критериев СКМП, предлагаемый экспертами клиники Мейо [16]**

№	Критерий
1	Преходящий гипокинез, акинез или дискинез средних сегментов ЛЖ как при наличии вовлечения верхушки, так и в ее отсутствие; нарушения локальной сократимости миокарда, распространенность которых превышает зону, кровоснабжаемую какой-либо одной коронарной артерией*; часто наличие провоцирующего стрессового фактора
2	Отсутствие стенозирующего поражения коронарных артерий или ангиографических признаков острого разрыва атеросклеротической бляшки**
3	Впервые развившиеся патологические изменения ЭКГ (либо подъем сегмента <i>ST</i> , либо инверсия зубца <i>T</i> ) или умеренное повышения уровня кардиоспецифического тропонина в крови
4	Отсутствие феохромоцитомы и миокардита

**Примечание.**

Во всех случаях диагноз СКМП должен устанавливаться с осторожностью, а также необходимо тщательно искать на предшествующий стрессовый провоцирующий фактор.

\*В редких случаях могут быть исключения, когда нарушения локальной сократимости точно соответствуют зоне, кровоснабжаемой одной коронарной артерией.

\*\*Нельзя полностью исключить возможность развития СКМП у больного, имеющего стенозирующее поражение коронарных артерий, хотя, по данным литературы, такие случаи крайне редки (возможно, из-за того, что в таких случаях устанавливается ошибочный диагноз ОКС).



кальной сократимости миокарда становятся основанием для установления диагноза СКМП. Для установления диагноза СКМП в учреждениях, где не выполняется катетеризация сердца, требуется высокая настороженность в отношении возможности развития СКМП. Своевременная диагностика СКМП особенно важна в тех случаях, когда по поводу предполагаемого ИМ-*ST* планируется проведение тромболитической терапии. Необоснованное применение фибринолитической терапии может оказать вред, поэтому при предполагаемой СКМП обоснованным можно считать выполнение больному экстренной ангиографии коронарных артерий.

### Подходы к лечению больных со СКМП

Поскольку клинические проявления СКМП сходны с таковыми при ОКС, начальная терапия должна быть направлена на устранение ишемии миокарда под контролем длительного мониторинга ЭКГ, а также включать применение аспирина, внутривенное введение гепарина и использование  $\beta$ -блокаторов. Хотя оптимальная тактика лечения больных с СКМП пока не установлена, очевидно, что на фоне поддерживающей терапии всегда происходит спонтанное выздоровление. По мнению S.Sharkey, следует учитывать, что благоприятный прогноз при СКМП всегда отмечался на фоне применения поддерживающей лекарственной терапии [53]. Неизвестно, был ли бы прогноз СКМП таким же благоприятным в отсутствие лечения. Получить точный ответ на этот вопрос, по-видимому, не удастся, поскольку проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований представляется неэтичным, так как существует эффективная терапия острой сердечной недостаточности.

После установления диагноза СКМП аспирин может быть отменен, за исключением случаев сопутствующего атеросклероза коронарных артерий. Формального изучения эффективности применения  $\beta$ -блокаторов при СКМП не проводилось. Однако при переносимости  $\beta$ -блокаторов считается обоснованной эмпирическая начальная терапия препаратами этого класса, поскольку воздействие избыточного количества катехоламинов считается одним из патогенетических факторов развития СКМП. Роль препаратов, способных блокировать  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторы (таких, как лабеталол или карведилол) неизвестна.

Застойная сердечная недостаточность становится одним из частых осложнений СКМП и отмечается примерно у 20% больных [18]; причем риск ее развития выше в случае вовлечения правого желудочка [37, 40]. Применение диуретиков оказывается

эффективным в большинстве случаев. При наличии тяжелой сердечной недостаточности или выраженной артериальной гипотонии с помощью эхокардиографии необходимо исключить наличие динамической обструкции выносящего тракта ЛЖ. Имеются данные о том, что частота бессимптомного увеличения внутрисердечного градиента давления может достигать 20%, но клинические проявления обструкции выявляются нечасто [1, 4]. Динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ может сочетаться с систолическим движением вперед створки митрального клапана и митральной регургитацией [54]. В отсутствие сердечной недостаточности тщательно контролируемое внутривенное введение жидкостей и применение  $\beta$ -блокаторов может уменьшить повышенную сократимость базальных отделов ЛЖ и увеличить наполнение сердца, что приведет к снижению обструкции [55, 56]. При наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -блокаторов или внутривенному введению жидкостей альтернативным подходом к лечению считают инфузию фенилэфрина, которая может оказаться эффективной за счет увеличения посленагрузки и размеров полости ЛЖ. При наличии динамической обструкции выносящего тракта противопоказано использование препаратов с положительным инотропным действием [57]. Напротив, при развитии кардиогенного шока вследствие нарушения насосной функции сердца лечение проводится в соответствии со стандартной тактикой, которая включает применение препаратов с положительным инотропным действием и выполнение внутриаортальной баллонной контрпульсации.

Как и ИМ, СКМП в редких случаях может приводить к развитию механических и аритмических осложнений. Сообщалось о таких механических осложнениях СКМП, как разрыв свободной стенки сердца [58] и развитие выраженной митральной регургитации [54]. Могут также развиваться предсердные и желудочковые аритмии, но развитие желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков встречается редко [4]. Для профилактики тромбоэмболий следует учитывать возможность раннего применения антикоагулянтов в случаях, когда в момент обращения у больных выявляется тяжелая дисфункция ЛЖ. Применение антикоагулянтной терапии с использованием варфарина может быть продолжено в течение нескольких недель при медленном восстановлении функционального состояния [16]. В редких случаях в остром периоде СКМП могут выявляться тромбы в полости ЛЖ; в таких случаях имеются четкие показания для применения антикоагулянтов [59].



По мнению некоторых авторов, для профилактики повторных эпизодов СКМП в отсутствие противопоказаний к приему  $\beta$ -блокаторов целесообразно продолжить терапию препаратами этого класса [1, 53]. Обоснованным считается до выписки из стационара назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II. Применение такой тактики может быть особенно важным, поскольку окончательный диагноз может быть не совсем ясен к моменту выписки больного, а использование данных препаратов будет особенно оправданным, если нарушение функции ЛЖ окажется необратимым. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II может быть прекращено, если произойдет полное восстановление систолической функции желудочков. Рекомендуется ежегодно обследование больных, перенесших СКМП, поскольку естественное течение заболевания остается неизвестным.

### Прогноз

При СКМП систолическая дисфункция желудочков и нарушения локальной сократимости переходящи и исчезают полностью в период от нескольких дней до нескольких недель. По данным нескольких авторов, полное выздоровление отмечается практически у всех больных в течение 4–8 нед [1, 4, 10, 19]. Поэтому в отсутствие восстановления функции желудочков следует учитывать возможность диагностики другого заболевания [16]. В отсутствие тяжелого сопутствующего заболевания прогноз больных со СКМП обычно благоприятный [28].

Оценка фракции выброса ЛЖ должна выполняться примерно через 4~6 нед после выписки из стационара для того, чтобы подтвердить восстановление функции сердца. Летальность при СКМП очень низкая и вряд ли превышает 1–2% [16]. В целом длительная выживаемость сходна с таковой в соответствующей по возрасту общей популяции [28]. В подгруппе больных, у которых провоцирующим СКМП фактором было большое хирургическое вмешательство или тяжелое заболевание, по-видимому, прогноз менее благоприятный и, вероятно, зависит от основного заболевания. Частота развития рецидивов СКМП не превышает 10% [28].

### ВЫВОДЫ

Таким образом, СКМП представляет собой своеобразную обратимую кардиомиопатию, проявления которой напоминают ОКС. Такая кардиомиопатия должна быть включена в круг заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз у больных с предполагаемым ОКС и нарушениями локальной сократимости, но в отсутствие стенозирующего поражения коронарных артерий. Одной из важных характеристик СКМП считается ее преимущественное развитие у женщин, находящихся в постменопаузе. Такая особенность СКМП определяется необходимостью дальнейшего изучения механизмов ее развития. Очевидно, что для изучения естественного течения СКМП целесообразно создание регистров этого заболевания, а для определения тактики оптимального лечения и профилактики рецидивов необходимо выполнение рандомизированных клинических испытаний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sharkey S.W., Lesser J.R., Zenovich A.G., et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111: 472–9.
2. Dote K., Sato H., Tateishi H., et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203–14.
3. Pavin D., LeBreton H., Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart* 1997; 78: 509–11.
4. Tsuchihashi K., Ueshima K., Uchida T., et al. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11–8.
5. Owa M., Aizawa K., Urasawa N., et al. Emotional stress-induced «apical cardiomyopathy» discrepancy between the metabolic and sympathetic innervation imaging performed during the recovery course. *Jpn Circ J* 2001; 65: 349–52.
6. Kurisu S., Sato H., Kawagoe T., et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 448–55.
7. Abe Y., Kondo M., Matsuoka R., et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 737–42.
8. Seth P.S., Aurigemma G.P., Krasnow J.M., et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61–6.

9. Sato H., Tateishi H., Uchida T., et al. Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure (in Japanese)*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990, 56–64.
10. Bybee K.A., Prasad A., Barsness G., et al. Clinical characteristics, outcomes, and impaired myocardial microcirculation in patients with transient left ventricular apical ballooning syndrome: a case-series from a U.S. medical center. *Am J Cardiol* 2004; 94: 343–6.
11. Elian D., Osherov A., Matetzky S., et al. Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol* 2006; 29: 9–12.
12. Pilliere R., Mansencal N., Digne F., et al. Prevalence of Tako-Tsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol* 2006; 98: 662–5.
13. Parodi G., Del Pace S., Carrabba N., et al. Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 182–5.
14. Azzarelli S., Galassi A.R., Amico F., et al. Clinical features of transient left ventricular apical ballooning. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1273–6.
15. Rosamond W., Flegal K., Friday G., et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–e171.
16. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 408–17.
17. Bybee K.A., Kara T., Prasad A., et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome: a mimic of ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858–65.
18. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M., et al. Apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523–9.
19. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C., et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539–48.
20. Lacy C.R., Contrada R.J., Robbins M.L., et al. Coronary vasoconstriction induced by mental stress. *Am J Cardiol* 1995; 75: 503–5.
21. Sadamasu K., Tashiro H., Maehira N., Yamamoto K. Coronary microvascular abnormality in the reversible dysfunction observed after nocardiac disease. *Jpn Circ J* 2000; 64: 789–92.
22. Singal P.K., Kapur N., Dhillon K.S., et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1390–7.
23. Mann D.L., Kent R.L., Parsons B., Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790–804.
24. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T., et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 743–8.
25. Mori H., Ishikawa S., Kojima S., et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 192–8.
26. Ueyama T., Senba E., Kasamatsu K., et al. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attack. *J Cardiovasc Pharm* 2003; 41: S115–8.
27. Ueyama T., Hano T., Kasamatsu K., et al. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharm* 2003; 42: S117–9.
28. Elesber A., Prasad A., Lennon R., et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 448–52.
29. Sato M., Fujita S., Saito A., et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called «Takotsubo» cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J* 2006; 70: 947–53.
30. Arora S., Alfayoumi F., Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 829–32.
31. Rivera J.M., Lockett A.J., Fritz K.D., et al. «Broken heart syndrome» after separation (from OxyContin). *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 825–8.
32. Dorfman T., Aquel R., Allred J., et al. Takotsubo cardiomyopathy induced by treadmill exercise testing: an insight into the pathophysiology of transient left ventricular apical (or midventricular) ballooning in the absence of obstructive coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1223–5.
33. Rossor A.M., Pearce S.H., Adams P.C. Left ventricular apical ballooning (Takotsubo cardiomyopathy) in thyrotoxicosis. *Thyroid* 2007; 17: 181–2.

34. Bybee K., Motiei A., Syed I., et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2007; 40: 38e1–e6.
35. Ogura R., Hiasa Y., Takahashi T., et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with «Takotsubo» cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67: 687–90.
36. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T., et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with Tako-Tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J* 2004; 68: 77–81.
37. Matsuoka K., Okubo S., Fujii E., et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced «Takotsubo cardiomyopathy» from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2003; 92: 230–3.
38. Desmet W.J., Adriaenssens B.F., Dens J.A. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89: 1027–31.
39. Akashi Y.J., Musha H., Nakazawa K., et al. Plasma brain natriuretic peptide in Takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2004; 97: 599–607.
40. Elesber A., Prasad A., Bybee K.A., et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1082–3.
41. Haghi D., Athanasiadis A., Papavassiliu T., et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 2433–9.
42. Haghi D., Papavassiliu T., Fluechter S., et al. Variant form of the acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): observations on a novel entity. *Heart* 2006; 92: 392–4.
43. Hurst R.T., Askew J.W., Reuss C.S., et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 579–83.
44. Van de Walle S.O., Gevaert S.A., Gheeraert P.J., et al. Transient stress-induced cardiomyopathy with an «inverted Takotsubo» contractile pattern. *Mayo Clin Proceed* 2006; 81: 1499–502.
45. Haghi D., Fluechter S., Suselbeck T., et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in typical versus atypical forms of the acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol* 2007; 120: 205–11.
46. Mitchell J.H., Hadden T.B., Wilson J.M., et al. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol* 2007; 100: 296–301.
47. Deetjen A.G., Conradi G., Mollmann S., et al. Value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in patients with Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Mag Res* 2006; 8: 367–72.
48. Park J.H., Kang S.J., Song J.K., et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2005; 28: 296–302.
49. Haghi D., Fluechter S., Suselbeck T., et al. Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit. *Int Care Med* 2006; 32: 1069–74.
50. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: e56–59.
51. Lee V.H., Connolly H.M., Fulgham J.R., et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg* 2006; 105: 264–70.
52. Lee V.H., Oh J.K., Mulvagh S.L., et al. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2006; 5: 243–9.
53. Sharkey S.W., Lesser J.R., Zenovich A.G., et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111: 472–9.
54. Parodi G., Del Pace S., Salvadori C., et al. Tuscany Registry of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 647–9.
55. Hashimoto A., Tsuchihashi K., Takuji Y., et al. Clinical implications of mid-ventricular obstruction and intravenous propranolol use in patients with transient left ventricular apical ballooning, so-called Tako-Tsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(Suppl A): 93A.
56. Ohba Y., Takemoto M., Nakano M., et al. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. *Int J Cardiol* 2006; 107: 120–2.
57. Previtali M., Repetto A., Scuteri L. Dobutamine induced severe midventricular obstruction and mitral regurgitation in left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart* 2005; 91: 353.
58. Ishida T., Yasu T., Arao K., et al. Images in cardiovascular medicine. Bedside diagnosis of cardiac rupture by contrast echocardiography. *Circulation* 2005; 112: e354–5.
59. Kimura K., Tanabe-Hayashi Y., Noma S., et al. Rapid formation of left ventricular giant thrombus with Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2007; 115: e620–1.

# НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ И ПУТИ ЕЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

## РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ эпидемиологических и патогенетических характеристик бесплодия у женщин. Описаны наиболее часто встречающиеся причины бесплодия у женщин разных возрастных групп и результаты их терапевтической и/или хирургической коррекции. Показана важность широкого применения вспомогательных репродуктивных технологий, позволяющих добиться положительного результата (рождение живого ребенка) в половине случаев. Рассмотрены особенности течения индуцированной беременности и осложнений, сопровождающих ее развитие.

**Ключевые слова:** женщины, репродуктивная функция, индуцированная беременность, синдром гиперстимулированных яичников.

## ABSTRACT

The analysis of epidemiologic and pathogenetic characteristics of infertility in women is presented in this article. The most commonly encountered causes of infertility in women of different age and the results of its therapeutic or/and surgical correction are described. The importance of wide application of subsidiary reproductive technologies was shown. This method allows obtaining beneficial effect (birth of live child) in 50% of cases. The characteristics of clinical course of induced pregnancy and complications, concomitant its development.

**Key words:** women, reproductive function, induced pregnancy, syndrome of hyperstimulated ovarium.

М.Х.Ибрагимова<sup>1</sup>,  
Р.Т.Сайгитов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 59, г. Москва

✉ Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Ибрагимова Муминат Хабибовна**, аспирант отделения репродукции Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Адрес: 117997 Москва, ГСП-7, ул. Академика Опарина, д. 4

## Эпидемиология и основные причины бесплодия

**Б**есплодие в браке по-прежнему остается серьезной проблемой современного общества. Неспособность иметь детей изменяет социальную и психологическую адаптацию семьи, ведет к снижению качества жизни. По имеющимся данным, бесплодие в Европе может встречаться у каждой седьмой женщины репродуктивного возраста или 5,5; 9,4 и 19,7% женщин в возрасте 25–29, 30–34 и 35–39 лет, соответственно [1–3].

В современной медицинской практике бесплодие определяют как неспособность зачать после одного года регулярной половой жизни без контрацепции. По имеющимся данным, кумулятивная частота наступления беременности в течение года составляет около 84% (см. рисунок) [4]. Около половины женщин, у которых беременность в течение первого года не наступила, беременеют в последующий год (2-летняя кумулятивная частота – 92%). Еще у около 25% женщин, не забеременевших в первый год, беременность наступает в течение 3-го года (3-летняя кумулятивная частота – 94%).

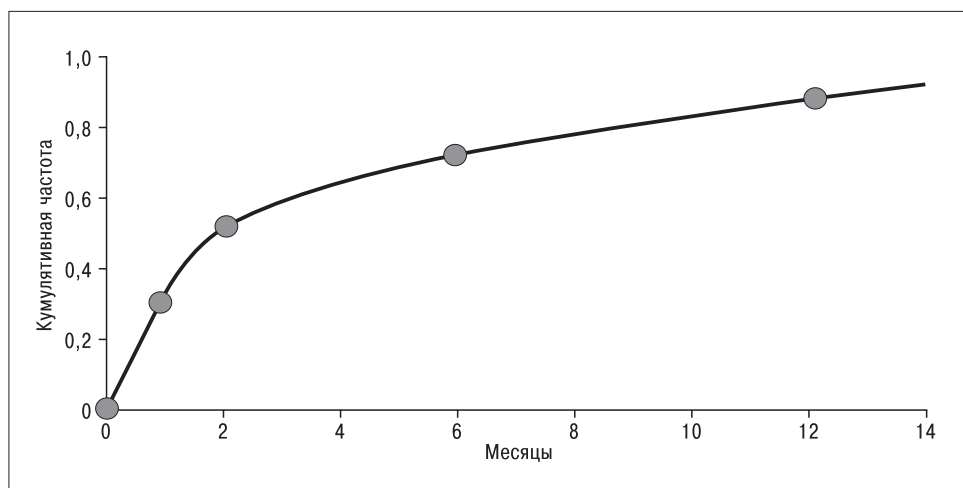


Рисунок. Кумулятивная частота наступления беременности в течение 1-го года [4]

Кумулятивная частота наступления беременности в течение трех лет у женщин старше 38 лет при этом заметно ниже (77%).

Некоторые авторы отличают субфертильность от истинного бесплодия (наличие непреодолимых обстоятельств, таких как отсутствие спермы, преждевременная менопауза, полная обструкция маточных труб), выделяя также первичное (ранее беременность не наступала) и вторичное (беременность диагностировалась, но не была успешной) бесплодие [4].

Бесплодие может быть мужским (~30–50% всех случаев), женским (~35%), сочетанным (~20%) и идиопатическим (~15%) [9–11]. В качестве причин женского бесплодия можно выделить овуляторную дисфункцию, трубный фактор, эндометриоз и др. (табл. 1) [5]. Очевидно, что структура причин бесплодия с возрастом заметно изменяется. Так, если в возрастной группе < 35 лет среди причин бесплодия преобладают мужской фактор (24,5% всех случаев), а также сочетание нескольких факторов одновременно (17,2%), то у женщин > 42 лет в качестве причины бесплодия доминирует снижение овуляторного резерва (27,0%).

Отдельные факторы, являющиеся причиной бесплодия, могут быть неоднородны по своей природе. Так, по мнению экспертов ВОЗ, возможны следующие варианты овариальной дисфункции [6]:

- гипоталамо-гипофизарная недостаточность, характеризующаяся низкой концентрацией гонадотропина и эстрогена при нормальном уровне пролактина. Доля таких случаев составляет около 10% от общего числа женщин с нарушением овуляции;

- гипоталамо-гипофизарная дисфункция – нарушение продукции гонадотропина при нормальном уровне эстрогена, наблюдается у почти 85% женщин с овуляторной дисфункцией;

- овариальная недостаточность – характеризуется высокой концентрацией гонадотропина в сочетании с гипогонадизмом и низким уровнем эстрогена, встречается у 4–5% женщин с овуляторными нарушениями.

У женщин с сохраненным овуляторным циклом важным фактором развития бесплодия является гиперпролактинемия, регистрируемая у 4–12% субфертильных женщин [7–9]. Имеются данные, что с бесплодием связан не столько пролактин, сколько макропролактин [10, 11]. Вместе с тем ряд авторов не обнаружили связи между уровнем пролактина и кумулятивной частотой наступления беременности [12, 13]. Достаточно часто причиной бесплодия служит нарушение лютеиновой фазы менструального цикла с ненормальной секрецией прогестерона желтым телом и нарушением формирования эндометрия. Нарушение лютеиновой фазы отмечается у 3–20% субфертильных женщин, а также у 23–60% женщин с повторными выкидышами [14]. Однако вопросы о критериях диагностики

Таблица 1

Структура причин бесплодия у женщин (США, 2003)\*

Причины бесплодия	Возрастные группы, % женщин				
	< 35 лет, n = 34 467	35–37 лет, n = 16 550	38–40 лет, n = 14 473	41–42 года, n = 5 976	> 42 лет n = 2 830
Трубный фактор	12,8	14,5	12,0	9,1	7,0
Овуляторная дисфункция	8,7	5,0	3,5	2,6	2,5
Снижение овуляторного резерва	1,6	3,8	8,2	17,3	27,0
Эндометриоз	8,3	7,2	5,2	2,8	1,9
Маточный фактор	0,9	1,6	1,9	2,0	1,3
Мужской фактор	24,5	20,6	15,1	9,9	7,5
Другие причины	5,2	5,8	7,3	9,4	10,2
Идиопатическое бесплодие	11,2	13,4	13,1	12,2	9,6
Множественные причины <sup>1</sup>	9,8	10,9	13,8	15,5	16,2
Множественные причины	17,2	17,3	19,1	19,2	16,9

**Примечание.**

\* Статистика основана на учете женщин, в отношении которых были использованы вспомогательные репродуктивные технологии [5]:

<sup>1</sup> без учета случаев мужского бесплодия;

<sup>2</sup> в том числе и случаи мужского бесплодия.



и эффективном лечении нарушения лютеиновой фазы цикла обсуждаются уже достаточно продолжительное время [14, 15], что связано с отсутствием увеличения частоты наступления беременности в результате терапии.

Неоднороден по своей структуре и маточный фактор бесплодия, связанный с широким спектром заболеваний (полипы, лейомиомы и др.), диагностируемых у женщин фертильного возраста. По некоторым данным, подобные причины обнаруживаются у 10–15% женщин, обращающихся по поводу бесплодия в медицинские учреждения [16]. Следует отметить, что применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в этих случаях наименее эффективно. Не увеличивает вероятность наступления беременности в таких случаях и хирургическое лечение заболевания, в частности лейомиомы [17].

Еще один важный фактор, способный определить формирование бесплодия – снижение овариального резерва. Очевидно, что снижение овариального резерва является возрастзависимой проблемой. По данным американских коллег (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2003 г.), данный фактор бесплодия встречается лишь у 2% женщин < 35 лет, в отношении которых применялись ВРТ [5]. В возрасте 41–42 лет этот показатель составляет уже 17%, в группе женщин > 42 лет – 27% (см. табл. 1). Не исключено, что роль этого фактора со временем будет только возрастать. Во всяком случае данные за 2001 г. указывают на существенно более низкие значения встречаемости названного фактора: у 1; 14 и 20% женщин в возрасте < 35, 41–42 и > 42 лет [5].

Идиопатическим считают бесплодие при отсутствии каких-либо заболеваний или факторов, способствующих его развитию. Данный вариант наблюдается у 40% инфертильных женщин и 8–28% бесплодных пар [18–20]. Среди женщин, направленных для проведения программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или других вариантов ВРТ, идиопатическое бесплодие регистрируется в 10–13% случаев [5]. Кумулятивная частота наступления спонтанной беременности в таких парах составляет 33–60% в течение 3 лет или около 36% в течение 7 лет [21]. Данные показатели могут сильно варьировать, завися, главным образом, от возраста женщины [21, 22].

Для преодоления бесплодия в настоящее время используются такие технологии, как ЭКО с переносом эмбрионов, ICSI и др. Значение программ ЭКО во всем многообразии методов сложно переоценить. Становление программ ЭКО в нашей

стране достаточно подробно описано в обзоре М.Б.Аншиной «ВРТ: прошлое, настоящее, будущее» [23]. Очевидно, что внедрение ВРТ в практику прошло довольно долгий и, вместе с тем, трудный путь от полного отрицания необходимости и правомерности их использования до широкого признания. И если в период становления ВРТ ключевыми являлись проблемы организационного, административного характера, то на сегодняшний день научные проблемы, вопросы фундаментального свойства в рутинной деятельности репродуктивных центров вышли на первый план. Решение этих вопросов послужит оптимизации применения ВРТ у женщин разных возрастных групп, что, несомненно, позволит снизить риск неблагоприятных последствий ЭКО и других программ (синдром гиперстимуляции яичников, многоплодная беременность), повысит эффективность их применения.

На сегодняшний день положительный результат ВРТ (беременность, завершившаяся рождением живого ребенка) отмечается у 40–45% женщин в возрасте < 35 лет. С возрастом данный показатель заметно снижается, составляя около 37; 26; 15 и 6% у женщин 35–37, 38–40, 41–42 и > 42 лет, соответственно (табл. 2) [5].

Показатель успешного применения ВРТ в значительной степени зависит и от причины бесплодия. В частности, у женщин < 35 лет наилучший показатель отмечен при наличии овуляторной дисфункции – 45,5% родов живым ребенком. Наименьший показатель благополучного деторождения при этом отмечается при наличии множественных причин инфертильности (39,8%). У женщин 35–37 лет максимальная частота наступления беременности отмечена при наличии маточного фактора (39,8%), минимальная – у женщин со сниженным овуляторным резервом (30,9%). У женщин 38–40 лет наилучший прогноз характерен для пациенток с овуляторной дисфункцией (29,6%), менее благоприятный – при наличии множественных причин бесплодия (22,8%). У женщин 41–42 лет указанные позиции занимают маточный фактор (20,2%) и овуляторная дисфункция (10,4%), у женщин > 42 лет – эндометриоз (11,3%) и трубный фактор (3,5%).

Таким образом, бесплодие является значительной медико-социальной проблемой. Решение ее затрудняет множественность причин, лежащих в основе возникновения инфертильности. Применение в подобной ситуации ВРТ является практически единственной возможностью женщины забеременеть. Вместе с тем эффективность применения ВРТ в значительной степени зависит от возраста

**Беременность, завершившаяся рождением живого ребенка у женщин,  
в отношении которых были использованы ВРТ (США, 2003) [5]**

Причины бесплодия	Возрастные группы, % женщин				
	< 35 лет	35–37 лет	38–40 лет	41–42 года	> 42 лет
Всего	43,2	36,6	26,1	15,1	5,9
Трубный фактор	42,7	37,0	26,8	16,0	3,5
Овуляторная дисфункция	45,5	38,9	29,6	10,4	7,1
Снижение овул. резерва	38,2	30,9	24,7	13,5	5,1
Эндометриоз	43,4	37,0	27,8	19,3	11,3
Маточный фактор	43,5	39,8	24,9	20,2	8,3
Мужской фактор	45,0	37,7	28,2	15,7	4,7
Другие причины	40,9	36,9	28,7	16,8	8,3
Идиопатическое бесплодие	43,9	38,5	27,2	17,4	8,1
Множественные причины <sup>1</sup>	39,8	32,9	22,8	13,5	6,1
Множественные причины <sup>2</sup>	42,2	35,8	24,1	14,3	4,8

**Примечание.**

<sup>1</sup> Без учета случаев мужского бесплодия; <sup>2</sup> в том числе и случаи мужского бесплодия.

женщины, а в ряде случаев – и от причин, определивших возникновение бесплодия. Изучение этих факторов позволит более полно использовать возможности ВРТ, что оправдано не только с точки зрения решения социальной проблемы, но также и в плане рационального использования средств, затрачиваемых в данной области здравоохранения.

### **Индукцированная беременность. Особенности развития**

Достижения современной медицины с успехом позволяют решать проблемы наступления беременности у женщин, страдающих различными формами бесплодия. Широкое внедрение методов ВРТ, предусматривающих индукцию суперовуляции, а также все более успешное применение современных стимуляторов овуляции при лечении эндокринных форм бесплодия привело к тому, что доля индуцированных беременностей за последние годы значительно возросла. Эксперты ВОЗ оценили стимуляцию овуляции как эффективный метод лечения эндокринных форм бесплодия.

Первые попытки ЭКО проводились в естественных циклах. Однако уже очень скоро стали ясны недостатки такого режима выполнения процедуры: получение только одного ооцита; высокий риск потери или получения незрелого ооцита из-за невозможности точно рассчитать время пункции фолликула; привязанность работы целой лаборатории к моменту спонтанной овуляции женщины, закономерно происходящей в большинстве случаев с

2 и до 5 часов ночи; низкая частота наступления беременности. В настоящий момент ЭКО проводят, главным образом, в режиме контролируемой гиперстимуляции яичников. Применение с этой целью препаратов – индукторов овуляции (кломифена, а затем и человеческого менопаузального гонадотропина – чМГ) показало несомненное преимущество такого режима и в том, что касается удобства проведения процедуры, и в конечных результатах: частота наступления беременности выросла в 2–3 раза. Это связывали с увеличением числа переносимых эмбрионов, и их количество поначалу никак не ограничивали – переносили столько, сколько было. Однако накопленный опыт показал, что перенос более 4 эмбрионов практически не приводит к повышению частоты наступления беременности и в то же время чреват наступлением многоплодных беременностей и рождением нежизнеспособных детей. Впервые вопрос об ограничении числа переносимых эмбрионов был поставлен в 1990 г. на заседании Европейского совета ВОЗ, где было показано, что из 10 тыс. детей, родившихся во Франции после ЭКО, в живых остались только 6 тыс., остальные, в абсолютном большинстве из многоплодных беременностей (троен-шестерен), погибли. В большинстве стран мира был принят запрет на перенос более 4, а затем более 3 и, наконец, более 2 эмбрионов. Был также поставлен вопрос о редукции «лишних» плодов. Однако безопасность редукции для беременности в целом и оставшихся плодов, в частности, как и морально-этические ас-

пекты этой процедуры, до сих пор не имеют однозначного решения.

Двухклеточная теория стероидогенеза в яичниках остается наиболее важной теоретической базой, на которой строятся современная регуляция менструального цикла и индукция суперовуляции. Согласно современной интерпретации этой теории, в растущих фолликулах начала менструального цикла синтез андрогенов (тестостерона и других) из холестерина происходит в клетках теки фолликулов под воздействием стимулирующего действия лютеинизирующего гормона (ЛГ). В то же время в клетках гранулезы фолликулов из тестостерона происходит синтез эстрадиола с помощью фермента ароматазы. Главным стимулятором ароматазы является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), который действует через свой аденилатциклазный рецептор. Уровень синтеза эстрадиола в фолликулах до 10 мм в диаметре остается невысоким. При достижении доминантным фолликулом более 10 мм в диаметре на клетках гранулезы яичников появляются рецепторы не только к ФСГ, но и к ЛГ. Под воздействием стимуляции ФСГ и ЛГ синтез эстрадиола значительно увеличивается. Высокая концентрация эстрадиола в крови, в свою очередь, вызывает по принципу отрицательной обратной связи снижение выделения ФСГ гипофизом, следствием чего является атрезия фолликулов, не достигших 10 мм в диаметре. В то же время уровень синтеза эстрадиола в доминирующем фолликуле растет экспоненциально и строго коррелирует с диаметром фолликула. При достижении фолликулом овуляторного диаметра (16–23 мм) высокий уровень эстрадиола вызывает по принципу положительной обратной связи пик ЛГ и овуляцию фолликула. Данный механизм лежит в основе селекции доминантного фолликула не только человека, но, вероятно, и других моноовулярных млекопитающих [24, 25].

В конце 70-х годов прошлого века исследователями было отмечено, что при овариальной стимуляции препаратами кломифенцитрата и чМГ растущие фолликулы продуцируют высокий уровень эстрадиола, который в естественном цикле мог бы вызвать по принципу положительной обратной связи выброс ЛГ и преждевременную лютеинизацию фолликулов. Однако этот выброс часто не происходит до достижения фолликулами преовуляторных размеров 15–20 мм. Существует предположение, что фолликулы продуцируют некую субстанцию, ингибирующую выброс ЛГ. Установлено, что данное биологически активное вещество по своим свойствам и структуре отличается от инги-

бинов и выделяется клетками гранулезы в ответ на стимуляцию ФСГ. Лишь в середине 90-х годов XX века эта субстанция была охарактеризована и получила название «фактор отмены пика гонадотропинов» [26]. Найдено, что активность этого вещества в фолликулярной жидкости зависит от размеров фолликула и максимальна в фолликулах от 5 до 15 мм в диаметре, после чего резко снижается [27]. Также доказано, что уровень фактора отражает качество фолликулов, и у женщин со сниженным овариальным резервом фолликулы продуцируют малые количества данного фактора, что может объяснять частую раннюю лютеинизацию фолликулов у таких женщин [28].

Появление в начале 60-х годов минувшего столетия первых препаратов, содержащих ФСГ (чМГ и человеческий гипофизарный гонадотропин – чГГ), позволило проводить лечение женщин с хронической ановуляцией. Основываясь на этих работах, J. Brown (1978 г.) и D. Baird (1987 г.) предложили теорию роста и селекции доминантного фолликула, получившую название теории «окна» [29, 30]. Согласно этой теории, для роста антральных фолликулов 3–5 мм в начале фолликулярной фазы цикла уровень ФСГ должен преодолеть определенное значение, так называемый порог. Уровень данного порога строго индивидуален и, скорее всего, зависит от овариального резерва (уровня базального ФСГ). В нормальном менструальном цикле механизм, описанный выше, снижает уровень ФСГ в середине фолликулярной фазы цикла и в овуляцию уходит только один фолликул. Тем не менее при индукции суперовуляции длительное воздействие экзогенного ФСГ позволяет фолликулам до 10 мм в диаметре избежать атрезии и достигнуть овуляторного размера. Долгое время дискутировался вопрос о том, что важнее для множественного роста фолликулов: однократное воздействие высокой дозы ФСГ (превышение порога) или хроническое воздействие более низкой дозы ФСГ (расширение «окна»? В недавней работе I. Schipper и соавт. сравнили действие однократной высокой дозы ФСГ (375 МЕД), назначенной в самом начале менструального цикла, и низких доз ФСГ (75 МЕД), назначаемых ежедневно со 2–3-го дня менструального цикла [31]. Выяснилось, что однократное воздействие высокой дозы ФСГ не влияет на формирование одиночного доминантного фолликула и лишь вызывает более бурный рост преобладающих фолликулов. В то же время хроническое назначение низких доз ФСГ позволяет фолликулам преодолеть механизм формирования одного доминантного фолликула и вызывает образование нескольких преовуляторных

фолликулов. Это свидетельствует о том, что расширение «окна» более, чем преодоление порога, важно для индукции суперовуляции.

Другим важным вопросом современной индукции овуляции остается роль ЛГ. В соответствии с классической двухклеточной теорией стероидогенеза ЛГ необходим для адекватного синтеза андрогенов в клетках теки и в растущих фолликулах более 10 мм в диаметре, а также для синтеза эстрадиола в клетках гранулезы. У пациенток с выраженной гипофизарной недостаточностью назначение одного только ФСГ приводит к удовлетворительному фолликулярному росту, однако уровень эстрадиола в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови сохраняется низким, и эндометрий остается на уровне базального роста [32].

За последние 40 лет индукция овуляции и суперовуляции претерпела значительные изменения. Первым препаратом, успешно примененным для индукции овуляции, был чГГ [33]. Но широкое применение данного препарата было ограничено сложностью технологии изготовления и возможностью передачи болезни Крейнфельда–Якоба. В 1961 г. появились сообщения об использовании чМГ (В. Lunenfeld) и кломифенцитрата (R. Greenblaat) [33]. Применение этих препаратов в комбинации с хорионическим гонадотропином (ХГ) стало классической схемой для индукции овуляции одного или нескольких фолликулов до конца 80-х годов XX века. Мощной стимуляцией использования данного класса препаратов стала возможность совместить индукцию суперовуляции и проведение экстракорпорального оплодотворения с последующим переносом эмбрионов в полость матки. В середине 80-х годов прошлого века появились технологии очистки мочевых препаратов и резкого снижения содержания ЛГ, таким образом, появились мочевые препараты ФСГ – метродин (1985 г.) и высокоочищенный мочевой ФСГ – метродин-ВЧ (1993 г.).

В конце 80-х годов прошлого столетия было предложено и получило широкое применение в программах ЭКО использование препаратов агонистов люлиберина (а-ГнРГ). Данный класс аналогов люлиберина в первое время применения вызывает кратковременный подъем уровня гипофизарных гонадотропинов (flare-up эффект), но затем наступает стойкая десенситизация (снижение чувствительности клеток) гипофиза, что позволяет предотвратить преждевременный пик ЛГ. Из всех предложенных схем применения агонистов люлиберина стоит отметить так называемый длинный протокол, который включает в себя применение

препаратов а-ГнРГ с середины лютеиновой фазы предшествующего стимуляции цикла до дня назначения овуляторной дозы ХГ.

Однако подлинной революцией в современной индукции суперовуляции стали синтез и применение рекомбинантных препаратов ФСГ (пурегон, фоллистим, гонал-Ф). С первых контролируемых многоцентровых исследований выяснилось, что пурегон является эффективным препаратом, способствующим развитию большего количества ооцитов, эмбрионов высокого качества и числа прогрессирующих беременностей, включая беременности после переноса размороженных эмбрионов [34]. В фолликулярной жидкости пациенток, у которых была получена беременность после применения пурегона и ЭКО, обнаружена низкая концентрация тестостерона, что говорит о высоком качестве фолликулов и их низкой склонности к атрезии [35].

В конце 90-х годов прошлого века на фармацевтическом рынке появились препараты антагонистов люлиберина (ант-ГнРГ), которые способны вызывать быстрое снижение выработки гипофизарных гонадотропинов и не имеют flare-up эффекта. Были предложены такие схемы применения ант-ЛГРГ, как ежедневные инъекции препаратов (по 0,25 мг подкожно) с 6-го дня стимуляции до дня назначения ХГ или введение однократно 3 мг препарата подкожно на 7–8-й день стимуляции. Несмотря на то, что рандомизированные исследования пока не показали преимуществ данной схемы стимуляции перед традиционным длинным протоколом, нельзя не отметить такие достоинства применения ант-ГнРГ, как более короткое время стимуляции, использование меньших количеств гонадотропных гормонов, необходимых для адекватного овариального ответа [36].

### Синдром гиперстимулированных яичников

Как уже упоминалось, частым проявлением стимуляции суперовуляции вследствие различной чувствительности рецепторного аппарата яичников к вводимым препаратам чМГ является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Данное состояние, описанное еще в 30-х годах прошлого века, является тяжелым ятрогенным осложнением, проявляющимся увеличением яичников и переходом жидкости из внутрисосудистого компартмента в 3-е (интерстициальное) пространство. Тяжелые и критические формы СГЯ сопровождаются гемоконцентрацией, сердечно-легочной дисфункцией, нарушением функции почек и печени, а также тромбоэмболическими осложнениями.



Патогенез СГЯ до настоящего времени остается не до конца ясным. Основным патогенетическим звеном является повышение сосудистой проницаемости с массивным выходом жидкости. Патфизиология синдрома изучается в основных трех направлениях: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, взаимосвязь иммунной системы и яичников, роль эндотелиального фактора роста. Ведущим фактором в патогенезе СГЯ считается изменение в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Известно, что ангиотензины, в особенности ангиотензин II, активируют вазоконстрикцию, биосинтез альдостерона и простагландинов, участвуют в стероидогенезе, усиливают проницаемость сосудов и неоваскуляризацию.

Образование ангиотензинов происходит под влиянием ренина. Синтез проренина, высокомолекулярного предшественника ренина, осуществляется в различных органах, в том числе яичниках и плаценте. При СГЯ проренин в фолликулярной жидкости был обнаружен в концентрациях, в 12 раз превосходящих показатели его содержания в плазме крови. Исследования, выполненные в рамках программы ЭКО, показали, что в стимулированных циклах в ответ на введение ХГ повышается уровень проренина. Пик этого повышения наблюдается дважды – через 36 часов и на 4–6 день после введения ХГ. Величина повышения проренина в ответ на введение ХГ напрямую зависит от количества фолликулов на день аспирации. Желтое тело также, вероятно, вырабатывает проренин. У пациенток с наступившей беременностью наблюдали падение концентрации проренина на 3–5 день после переноса эмбрионов и дальнейшее его повышение на 8–12 день – в срок, соответствующий началу секреции эндогенного ХГ.

В результате активизации ренин-ангиотензиновой системы при участии цитокинов и других вазоактивных субстанций в яичниках образуется новая сосудистая сеть с высокой порозностью стенок, через которые и происходит массивный выход плазмы в 3-е пространство. Это приводит к явлениям гиповолемии и гемоконцентрации, большим потерям белка, тромбоэмболическим осложнениям, нарушениям почечной перфузии, развитию олигурии и преренальной формы острой почечной недостаточности, формированию асцита и выпота в плевральных полостях, развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых.

Клинические симптомы СГЯ обычно проявляются в середине – конце лютеиновой фазы цикла и являются следствием введения овуляторной дозы ХГ, а также в ранние сроки беременности, когда

важную роль играет эндогенный ХГ. С. Lyons и соавт. описали ранние и поздние проявления СГЯ, как два разных состояния с различными факторами риска и клиническим течением [37]. Клинические проявления могут быть похожи, не зависимо от времени их наступления, однако тяжесть и прогноз развития заболевания строго зависят от наступления или отсутствия беременности. Когда СГЯ развивается в лютеиновую фазу цикла и имплантации не происходит, синдром исчезает спонтанно с наступлением менструации, редко переходя в тяжелую форму. При имплантации эмбриона у пациентки может наблюдаться значительное отягощение состояния с симптомами, которые могут наблюдаться до 12 недель беременности. Поздний СГЯ обычно ассоциируется с многочисленной имплантацией, вызванной, возможно, значительным подъемом уровня ХГ в плазме.

В программе ЭКО с переносом эмбрионов частота СГЯ более высока, чем при других методиках индукции овуляции, что, по всей видимости, вызвано применением а-ГнРГ и более высоких доз гонадотропинов. Частота наступлений тяжелых и критических форм СГЯ, по данным различных авторов, колеблется от 0,1 до 1,9%. Причем наиболее часто СГЯ возникает при использовании препаратов а-ГнРГ. По данным К.А.Яворовской и соавт., применение препаратов агонистов гонадотропин-рилизинга гормона (а-ГнРГ) является наименее приемлемой схемой стимуляции суперовуляции, особенно с точки зрения влияния подобного протокола на щитовидную железу [38].

Многочисленные особенности характеризуют не только течение индуцированного цикла, но и ранних сроков индуцированной беременности. Развитие последней происходит на фоне повышенной концентрации всех стероидных гормонов, что, по-видимому, обусловлено одновременным функционированием множества желтых тел. По данным некоторых авторов, в I триместре индуцированной беременности имеют место преобладание концентрации прогестерона и особенно 17-оксипрогестерона (17-ОПГ), а также относительная гипоэстрогения [39]. При этом высокая концентрация прогестерона может быть обусловлена как гиперфункцией желтых тел, так и экзогенно вводимыми препаратами прогестеронового действия. Учитывая, что 17-ОПГ является предшественником андрогенов, можно считать, что в I триместре индуцированной беременности имеет место гиперандрогения, что подтвердили исследования экскреции 17-кетостероидов с суточной мочой [39]. На роль гиперандрогении в развитии акушерских осложне-



ний указывают многие исследователи [40–42]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что назначение прогестеронподобных препаратов с целью поддержания индуцированной беременности в ранние сроки является не всегда целесообразным, а в ряде случаев – вредным, так как усугубляет имеющуюся гиперандрогению. Существуют и прямо противоположные суждения, указывающие на наличие дефицита прогестерона, что, в свою очередь, определяет необходимость его экзогенного введения [43–45].

Изменение уровня ХГ при индуцированной беременности, по всей видимости, не отличается от такового при физиологической беременности [39]. Вместе с тем нормальные значения ХГ на фоне аномально высоких, связанных с гиперстимуляцией яичников, уровней ПГ и 17-ОПГ характеризуют дисбаланс функции трофобласта. Известно, что при физиологически протекающей беременности основная роль в регуляторных процессах, обеспечивающих ее нормальное развитие, принадлежит хориону и трофобласту, которые через продукцию ХГ определяют уровень синтеза стероидов желтым телом и запускают нейрогуморальный механизм адаптационных реакций организма матери к развивающейся беременности [42]. Не исключено, что данный механизм регуляции в условиях индуцированной беременности нарушается за счет гиперфункции яичников, вызванной индуктором

овуляции [39]. О страдании трофобласта свидетельствуют и данные УЗИ: более чем в половине случаев индуцированная беременность сопровождается развитием той или иной патологии хориона (гипоплазия хориона, низкое прикрепление и предлежание, кольцевидный хорион, ретрохориальная гематома). Все эти состояния в дальнейшем могут служить причиной развития первичной плацентарной недостаточности.

Таким образом, бесплодие является часто встречающимся состоянием у женщин фертильного возраста. С возрастом частота бесплодия существенно увеличивается. При этом структура бесплодия у женщин разного возраста неодинакова – если в молодом возрасте преобладают трубный фактор, идиопатическое бесплодие, а также бесплодие партнера, то у женщин старше 40 лет на первый план выходит бесплодие вследствие снижения овариального резерва. Применение ВРТ позволяет добиться положительного результата (рождение живого ребенка) у половины женщин, обратившихся за помощью. Причем эффективность ВРТ за последние годы существенно возросла, что происходит на фоне дальнейшего изучения патофизиологических основ бесплодия. Однако по-прежнему сохраняется риск развития ятрогенных осложнений ВРТ, в числе которых доминирует СГЯ. Предупреждение подобных осложнений является важной составляющей решения вопросов преодоления бесплодия у женщин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bongaarts J. Infertility after age 30: a false alarm. *Fam Plann Perspect* 1982; 14: 75–8.
2. Healy D.L., Trounson A.O., Andersen A.N. Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994; 343: 1539–44.
3. Hoxsey R., Rinehart J.S. Infertility and subsequent pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24: 321–42.
4. Taylor A. ABC of subfertility. Extent of the problem. *BMJ* 2003; 327: 434–6.
5. Wright C.V., Schieve A.L., Reynolds A.M., Jeng G., Kissin D. Assisted Reproductive Technology Surveillance (United States, 2001). *Surveillance Summaries* 2004; 53: 1–20.
6. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
7. Vanrell J.A., Balasch J. Prolactin in the evaluation of luteal phase in infertility. *Fertil Steril* 1983; 39: 30–3.
8. Varkopoulou K., Dericks-Tan J.S., Taubert H.D. The diagnostic value of routine prolactin determination in sterility patients. *Zentralbl Gynakol* 1993; 115: 167–70.
9. Laufer M.R., Floor A.E., Parsons K.E., Kuntz K.M., Barbieri R.L., Friedman A.J. Evaluation of hormonal testing in the screening for in vitro fertilization (IVF) of women with tubal factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 93–6.
10. Suliman A.M., Smith T.P., Gibney J., McKenna T.J. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49: 150–9.
11. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. *Clin Chem* 2003; 49: 1434–6.
12. Glazener C.M., Kelly N.J., Hull M.G. Prolactin measurement in the investigation of infertility in women with a normal menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 535–8.
13. Stratford G.A., Barth J.H., Rutherford A.J., Balen A.H. Plasma prolactin measurement is not indicated in women in the routine investigation of uncomplicated infertility. *Hum Fertil (Camb)* 1999; 2: 70–1.

14. Balasch J., Creus M., Marquez M., Burzaco I., Vanrell J.A. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod* 1986; 1: 145–7.
15. Karamardian L.M., Grimes D.A. Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1391–8.
16. Wallach E.E. The uterine factor in infertility. *Fertil Steril* 1972; 23: 138–58.
17. Stovall D.W., Parrish S.B., Van Voorhis B.J., Hahn S.J., Sparks A.E.T., Syrop C.H. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998; 13: 192–7.
18. Hull M.G., Glazener C.M., Kelly N.J., et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *BMJ* 1985; 291: 1693–7.
19. Thonneau P., Marchand S., Tallec A., Ferial M.L., Ducot B., Lansac J., et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 81–6.
20. Cates W., Farley T.M., Rowe P.J. Worldwide patterns of infertility: is Africa different? *Lancet* 1985; 1: 596.
21. Snick H.K., Snick T.S., Evers J.L., Collins J.A. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997; 12: 158–8.
22. Wichmann L., Isola J., Tuohimaa P. Prognostic variables in predicting pregnancy. A prospective follow up study of 907 couples with an infertility problem. *Hum Reprod* 1994; 9: 110–8.
23. Аншина М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы репродукции* 2002; 3.
24. Ginter O., Wiltbank M., Fricke P., Gibbons J., Kot K. Selection of the dominant follicle in cattle. *Biol Repr* 1996; 55: 1187–94.
25. Levy D., Navarro J., Schattman G., Davis O., Rosenwaks Z. Exogenous LH: let's design the future. *Hum Reprod* 2000; 15: 2258–65.
26. Fowler P., Tempelton A. The nature and function of putative gonadotropin surge – attenuating/inhibiting factor (GnSAF/IF). *Endocrin Rev* 1996; 17: 103–20.
27. Fowler P., Sorsa T., Harris W., Knight P., Mason H. Relationship between follicle size and gonadotropin surge attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous cycles in women. *Hum Reprod* 2001; 16: 1353–8.
28. Martinez F., Barri P., Coroleu B., Tur R., Sorsa-Leslie T., Harris W., Groome N., Knight P., Fowler P. Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotropin surge attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles. *Hum Reprod* 2002; 17: 634–40.
29. Brown J. Pituitary control of ovarian function – concepts derived from gonadotropin therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaec* 1978; 18: 47–54.
30. Baird D. A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 15–23.
31. Schipper I., Hop W., Fauser B. The FSH threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1292–8.
32. Fauser B. Follicular development and oocyte maturation in hypogonadotrophic women employing recombinant FSH: the role of oestradiol. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 101–8.
33. Townsend S., Brown J., Johnstone J., Adey F., Evans J., Taft H. Induction of ovulation. *J Obstet Gynec Br Com* 1966; 73: 529–43.
34. Out H., Mannaerts B., Driessen S., Bennink C. Recombinant FSH (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 162–71.
35. Леонов Б.В., Кулаков В.И., Финогенова Е.Я., Козлова А.Ю., Беляева А.А., Кузмичев Л.Н. Использование препарата рекомбинантного ФСГ (фоллитропина-б) при лечении бесплодия в программах ЭКО. *Акушерство и гинекология* 2001; 6: 35–40.
36. Huirne J., Lambalk C. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 1793–803.
37. Lyons C.A., Wheeler C.A., Frishman G.N., Hackett R.J., Seifer D.B., Haning R.V. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994; 9(5): 792–9.
38. Яворовская К.А., Щедрина Р.Н., Петрович Е. Роль нарушений функции щитовидной железы в реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. *Акушерство и гинекология* 2004; 6: 8–9.
39. Лысая Т.Н. Особенности течения индуцированной беременности и клиничко-экспериментальное обоснование немедикоментозных методов терапии акушерских осложнений. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002; 22.
40. Ляшко Е.С. Клиничко-патогенетические особенности гестационного периода у женщин с гиперандрогенией различного генеза: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2000; 40.

41. Раисова А.Т., Орлова В.Г. Гиперандрогения в клинике невынашивания беременности. Профилактика, диагностика и лечение женщин с невынашиванием беременности и оказание медицинской помощи их детям. Сб. научных трудов, ч. 1. Всесоюзный научно-исследовательский центр по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР. М., 1986; 80–5.
42. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М.: Медицина, 1986; 175.
43. Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Леонов Б.В., Жакова И.И. Применение препарата Утрожестан после переноса эмбрионов в полость матки в программе ЭКО и ПЭ. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы). Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000; 746–58.
44. Fleming R., Howles C. New trends in superovulation. *Science and Medicine* 1991; 3–25.
45. Kondaveete U., Gordon A.C., Hennelly B., et al. Comparison of two regimes of luteal support following long protocol GnRH-a/HMG administration in an IVF/ET programme. *Hum Reprod* 1993; 8(1): 102.

### **Влияние акупунктуры на частоту наступления беременности и рождения живых детей у женщин, прошедших программу оплодотворения *in vitro*: систематический обзор и мета-анализ**

Способна ли акупунктура увеличить частоту наступления беременности и рождения живых детей при использовании в качестве дополнительного метода воздействия в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов? Для ответа на этот вопрос группа американских исследователей подготовила систематический обзор и мета-анализ данных, полученных на основании изучения литературы, цитируемой в Medline, Cochrane Central, Embase, Chinese Biomedical Database, а также в тезисах и списках литературы уже опубликованных работ. В обзор включались рандомизированные контролируемые исследования, сравнивавшие эффективность акупунктуры (с помощью игл) в день переноса эмбрионов с имитацией акупунктуры или отсутствием дополнительного воздействия и проводившие анализ исходов: наступление беременности, длительность беременности >12 нед и рождение живого ребенка. Два эксперта независимо друг от друга определяли соответствие исследований критериям включения, оценивая их методологическое качество и извлекая данные об исходах. При отсутствии необходимой информации (например, частота рождения живых детей) в оригинальной публикации связывались с авторами исследований. В итоге в мета-анализ были включены результаты 7 исследований со 1366 женщинами, прошедшими программу ЭКО. Гетерогенность результатов исследований была незначительной. При проведении первичного анализа результаты имитации акупунктуры и группы женщин без дополнительного вмешательства были объединены. Показано, что дополнение программы ЭКО с переносом эмбрионов акупунктурой ассоциируется со значительным и клинически значимым увеличением частоты наступления беременности – отношение шансов (ОШ) 1,65 (1,27; 2,14). Для наступления одной дополнительной (по сравнению с обычной тактикой) беременности (number needed to treat) акупунктуру необходимо провести у 10 (7; 17) женщин. Акупунктура увеличивала шансы течения беременности >12 нед в 1,87 (1,40; 2,29) раза, число пролеченных женщин для достижения одного дополнительного случая беременности подобной длительности должно составить 9 (6; 15). Кроме того, акупунктура почти вдвое увеличивала шансы рождения живого ребенка – ОШ 1,91 (1,39; 2,64). Для достижения этой цели акупунктуру необходимо провести 9 (6; 17) женщинам. По мнению авторов мета-анализа, из-за небольшого числа исследований, оценивавших частоту рождения живых детей ( $n = 3$ ), наиболее приемлемой оценкой эффективности акупунктуры является влияние этого метода воздействия на частоту наступления беременности. Кроме того, недостаточное количество исследований не позволило провести метарегрессионный анализ полученных данных с целью выяснения факторов, возможно, влияющих на успешность применения акупунктуры в рамках программы ЭКО с переносом эмбрионов. Однако анализ в подгруппах показал, что при высокой частоте наступления беременности в контрольной группе эффективность акупунктуры была статистически незначимой – ОШ 1,24 (0,86; 1,77). Авторы предполагают, что при высокой результативности программы ЭКО введение дополнительных методов поддержки наступления и течения беременности неэффективно.

*Источник. BMJ. 2008 Mar 8; 336(7643): 545–9. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. Manheimer E., Zhang G., Udoff L., Haramati A., Langenberg P., Berman B.M., Bouter L.M. Center for Integrative Medicine, University of Maryland School of Medicine, 2200 Kernan Drive, Kernan Hospital Mansion, Baltimore, MD 21207, USA.*

# СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ

## РЕЗЮМЕ

В настоящей статье представлен анализ показателей заболеваемости и смертности мужчин и женщин, проживающих в Москве. Продемонстрированы основные результаты программы целевой диспансеризации жителей мегаполиса. За последние годы отмечено существенное снижение показателей заболеваемости и общей смертности, в том числе и по причине сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем структура причин смерти практически не изменилась. Более половины всех случаев смерти является результатом сердечно-сосудистой патологии, вклад которой в показатель смертности женщин существенно больше, чем мужчин (63,5 и 48,7%, соответственно).

**Ключевые слова:** женщины, заболеваемость, смертность, диспансеризация, Москва.

## ABSTRACT

An analysis of rate of morbidity and mortality in men and women in Moscow is presented in this article. Primary results of target clinical examination in megapolis population were demonstrated. Considerable decrease of mortality and morbidity rate, including such causative agent as cardiovascular diseases, was registered during last years. At the same time, the structure of causes of death almost has not changed. More than a half of all cases of death was estimated as a result of cardiovascular pathology. The contribution of these diseases to the rate of mortality is considerably greater in women than in men (63.5 and 48.7% respectively).

**Key words:** women, morbidity, mortality, clinical examination, Moscow.

**Л.Б.Лазебник**

Центральный  
научно-  
исследовательский  
институт  
гастроэнтерологии

 **Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Лазебник**

**Леонид Борисович,**  
доктор медицинских  
наук, профессор,  
директор ЦНИИ  
гастроэнтерологии,  
главный терапевт  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

**Адрес:** 111123 Москва,  
Шоссе энтузиастов,  
д. 86, ЦНИИ  
гастроэнтерологии

**В** Москве, как и в Российской Федерации в целом, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин госпитализации, инвалидизации и смерти. В 2000 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в столице составляла около 55% от всех причин смерти населения. Развитие сердечно-сосудистой патологии приводит к огромному социально-экономическому ущербу за счет значительных расходов на лечение и реабилитацию больных. В то же время высока распространенность сахарного диабета, болезней органов дыхания и пищеварения, психических расстройств. Все это является основанием для пристального внимания к проблемам здоровья населения со стороны государства, а в современных условиях ложится непомерным грузом на плечи муниципальных органов здравоохранения. С 1998 г. проводится программа целевой диспансеризации жителей г. Москвы. Диспансеризация осуществляется по семи направлениям среди различных категорий населения, сформированных из групп риска или наиболее уязвимых контингентов по развитию патологии. Результаты программы, касающиеся профилактики ССЗ, впечатляют: охвачено на предмет выявления факторов риска около 95% населения подросткового возраста, факторы риска ССЗ выявлены у 26,9% подростков, наиболее распространенный из них — табакокурение — 19,1%; кроме того, повышение индекса массы тела — у 7,2%, повышенное артериальное давление — 2,5% случаев. Так, «Школы по обучению больных артериальной гипертензией», действующие в амбулаторно-поликлинических учреждениях Департамента здравоохранения с 2002 г., посетили 28,2% подростков из группы риска по развитию артериальной гипертензии. Использование активных методов выявления заболеваний и их профилактика позволили добиться стабилизации частоты хронических заболеваний у подростков (23,6–23,9% в 2001–2003 гг.).

Активные профилактические мероприятия среди взрослого населения, базирующиеся на работе кабинетов доврачебного контроля, позволили изменить соотношение выявляемых факторов риска. В частности, в 2006 г. по сравнению с 1998 г. снизилось количество пациентов с повышенным АД с



27,7 до 14,3%, гипергликемией – с 9,9 до 2,1%, гиперхолестеринемией – с 7,5 до 4,6%. Вместе с тем среди обследованных москвичей вырос процент распространенности табакокурения (с 21,9 до 25,5%) и повышенного индекса массы тела (с 17,9 до 33,7%), что указывает на недостаточно эффективную работу по формированию здорового образа жизни среди населения. Проведение программы целевой диспансеризации по выявлению ССЗ позволило стабилизировать заболеваемость артериальной гипертонией с некоторой тенденцией к снижению этого показателя. Так, удалось снизить число впервые выявленных заболеваний системы кровообращения с 2 090 случаев на 100 тыс. населения в 1999 г. до 2 025 – в 2003 г., количество впервые выявленных цереброваскулярных заболеваний, острого инфаркта миокарда, а кроме того, уменьшить среднюю длительность временной нетрудоспособности по болезням системы кровообращения с 19,4 дней в 1997 г. до 16,3 дней в 2003 г., а по артериальной гипертонии – с 14,9 до 12,7 дней. Помимо этого, появилась возможность стабилизировать количество случаев первичного выхода на инвалидность по болезням системы кровообращения, а также стабилизировать смертность (870–880 случаев на 100 тыс. жителей против 947 – в 1995 г.) и уменьшить летальность от заболеваний органов кровообращения (с 9,1% в 1997 г. до 8,3% в 2003 г.), в т.ч. от острого инфаркта миокарда с 22,2 до 19,5%.

Сохранились ли указанные положительные тенденции? Каковы показатели смертности и их динамика за последние годы? Одинаковы ли они для мужского и женского населения? Ответ на пос-

ледний вопрос в ближайшее время может стать особенно важным, т.к., по данным американских коллег, эффективность внедрения новых технологий в профилактику и лечение ССЗ за период с 1979 по 1998 г. была почти на треть выше у мужчин. В частности, снижение скорректированного с учетом возраста показателя смертности от ССЗ составило 47% среди мужчин и только 32% у женщин.

Итак, согласно имеющимся статистическим данным снижение показателя общей смертности за 13-летний период (с 1994 по 2006 г.) в Москве проходило, главным образом, в популяции мужчин – на 63%. В популяции женщин за указанный период снижение общей смертности составило около 28% (рис. 1). При этом за последние годы уровень смертности у мужчин и женщин практически сравнялся – различие составило не более 7%, тогда как в 1994 г. показатель общей смертности у мужчин был выше, чем у женщин, почти на 37%.

Структура причин смерти мужчин и женщин в 2006 г. представлена в таблице 1. Очевидно, что основными причинами смерти и у мужчин, и у женщин являются ССЗ и злокачественные новообразования, причем у женщин «вклад» ССЗ на 30% выше, чем у мужчин. В то же время у мужчин причиной смерти чаще является повторный инфаркт миокарда (4,3% в сравнении с 2,8% у женщин), тогда как у женщин – инфаркт и инсульт головного мозга (37,1% в сравнении с 27,4% у мужчин). Кроме того, мужчины в 2,7 раза чаще погибают от травм и несчастных случаев, у них вдвое выше смертность от болезней органов дыхания и более чем на треть – от болезней органов пищеварения.

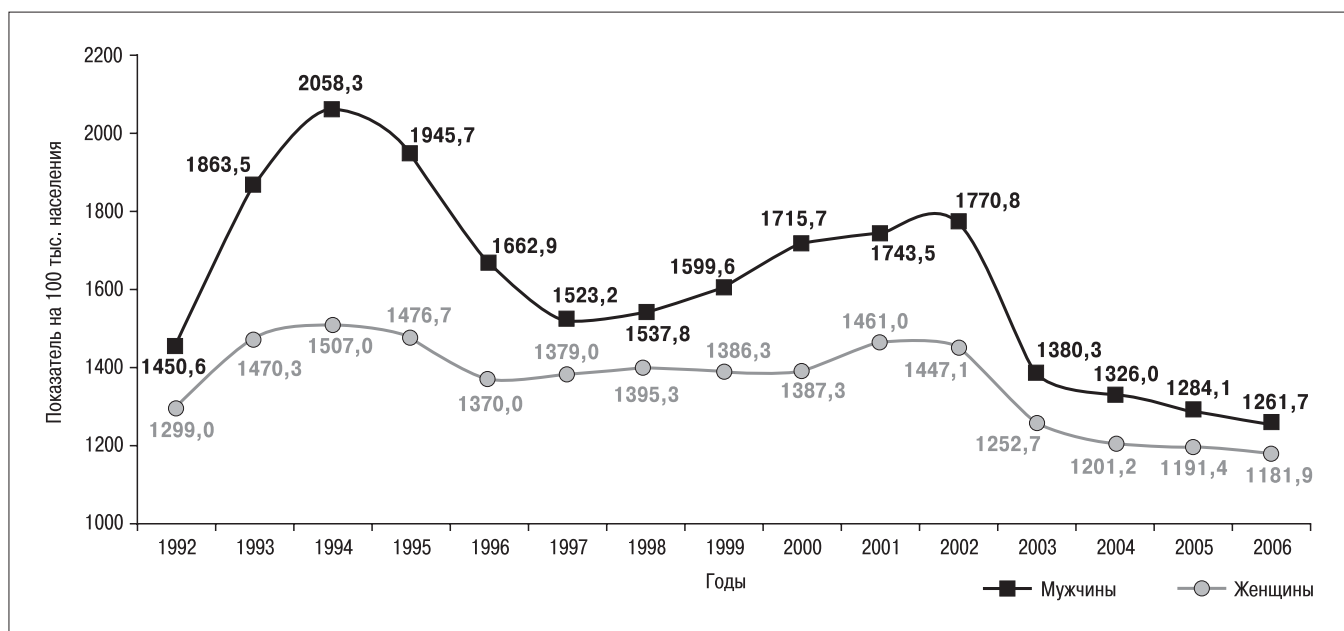


Рисунок 1. Динамика общей смертности мужского и женского населения Москвы



Таблица 1

## Структура основных причин смерти мужчин и женщин в Москве (2006 г.)

Причины смерти	Мужчины, %	Женщины, %
Болезни сердца и сосудов	48,7	63,5
Злокачественные новообразования	17,3	19,2
Травмы и несчастные случаи	11,6	4,3
Болезни органов пищеварения	5,0	3,7
Болезни органов дыхания	3,5	1,7
Инфекционные и паразитарные болезни	1,8	0,6
Болезни нервной системы и органов чувств	1,2	0,6
Психические расстройства	1,0	1,0
Болезни почек, мочевых путей и половых органов	0,8	0,9
Болезни эндокринной системы, обмена веществ	0,4	0,7
Болезни костно-мышечной системы	0,1	0,2

По-прежнему относительно высокими остаются показатели заболеваемости и смертности женщин от злокачественных новообразований (рис. 2). Особое внимание, как и в предыдущие годы, привлекают высокие показатели, связанные с новообразованиями молочных желез. Учитывая доступность методов диагностики данной группы заболеваний, можно подчеркнуть наличие значительных резервов для снижения, по меньшей мере, смертности от названных выше причин. На это указывают и результаты подпрограммы «Целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний молочных желез», которая в рамках ежегодных осмотров охватывает около 500 тыс. женщин. В 2006 г. маммографическое исследование проведено почти у 370 тыс. женщин, патология

выявлена у каждой третьей (37%). Рак молочной железы выявлен у 945 женщин (0,03%), из них ранние стадии рака (0, I и II ст.) диагностированы в 88,6%, запущенные стадии (III и IV ст.) – в 11,4% случаев. Согласно задачам подпрограммы «Целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний шейки матки» в 2006 г. осмотрено более 540 тыс. женщин, из них взяты на диспансерный учет 10% с различными заболеваниями шейки матки, в том числе с диагнозом «рак шейки матки» (I–II ст.) – 173 больных. Запущенные формы рака (III–IV ст.) в ходе диспансеризации выявлены не были.

Результатом высокой заболеваемости и смертности женщин является и относительно меньшее увеличение ожидаемой продолжительности жизни

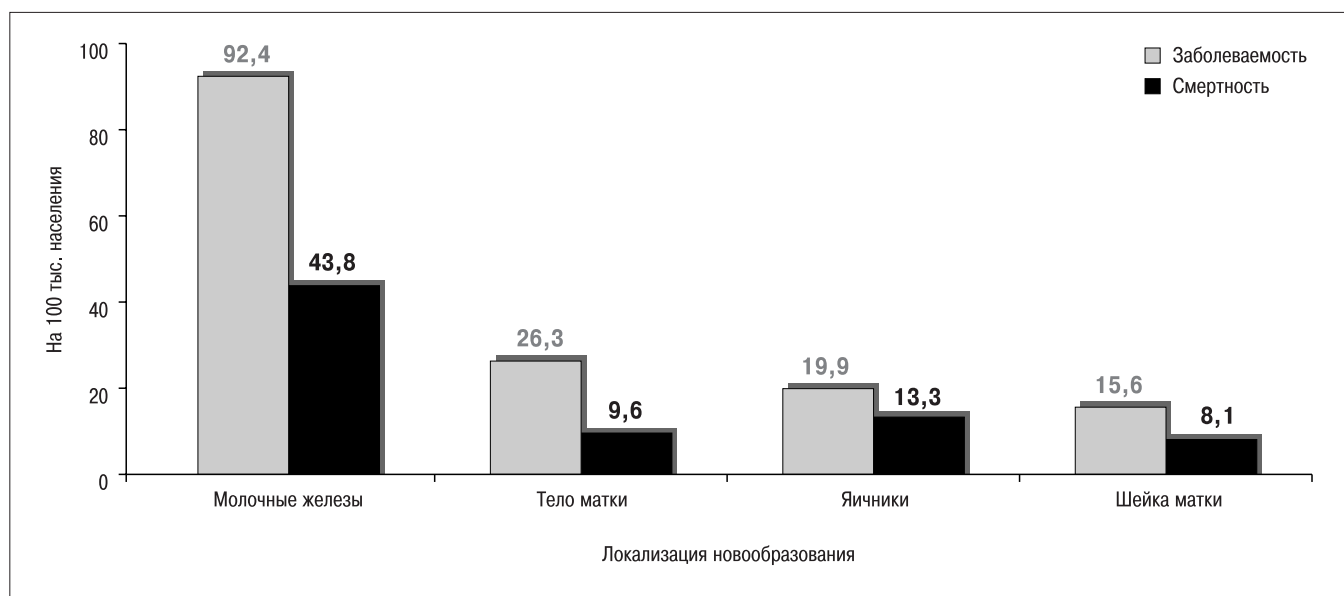
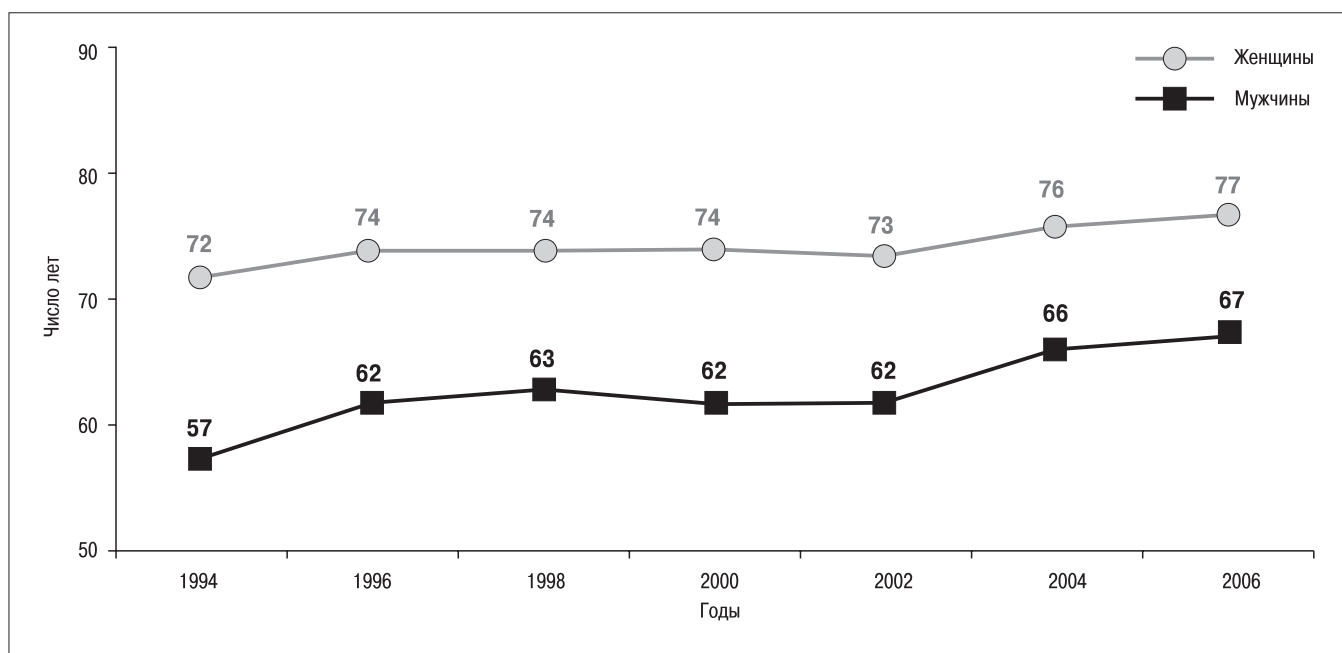


Рисунок 2. Заболеваемость и смертность женщин от злокачественных новообразований (Москва, 2006 г.)



**Рисунок 3. Средняя ожидаемая продолжительность жизни населения Москвы**

(рис. 3). У женщин увеличение за период с 1994 по 2006 г. составило пять лет, что вдвое меньше аналогичного показателя у мужчин. Вместе с тем следует отметить, что ожидаемая продолжительность жизни у женщин почти на 10 лет выше. Принимая во внимание, что в большинстве индустриально развитых странах мира продолжительность жизни мужчин и женщин практически не различается (Япония), либо различается незначительно (страны Западной Европы, США), можно предположить, что наиболее заметное увеличение этого показателя в ближайшее десятилетие следует ожидать в популяции мужчин. В популяции женщин эта динамика, по всей видимости, будет менее заметной.

Таким образом, уменьшение уровня смертно-

сти москвичей в последние годы – объективный интегральный показатель, который положительно характеризует эффективность деятельности органов исполнительной власти, органов здравоохранения, служб, обеспечивающих санитарно-эпидемиологическое благополучие населения. Однако есть все основания говорить о том, что имеется резерв для дальнейшего снижения смертности, причем в ряде случаев при проведении профилактических мероприятий следует учитывать особенности развития заболеваний и их исходы у мужчин и женщин. Такой подход позволит реализовать сбалансированную программу диспансеризации населения, достигая равномерного снижения основных эпидемиологических показателей в гендерных группах.

# БЕСПЛОДИЕ И ГИПОТИРЕОЗ

## РЕЗЮМЕ

Щитовидная железа играет чрезвычайно важную роль в физиологии репродукции. Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся тиреоидной дисфункцией, могут вызывать нарушения менструального цикла, приводить к снижению фертильности, невынашиванию беременности и патологии развития плода. Детальная оценка функции щитовидной железы должна стать обязательным элементом алгоритма диагностики репродуктивных расстройств. Коррекцию нарушений репродуктивной функции у женщин с выявленной патологией щитовидной железы следует начинать с лечения основного заболевания. Это позволит повысить эффективность восстановления репродуктивной функции и сократить сроки обследования и лечения.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, бесплодие, лечение.

## ABSTRACT

Thyroid gland plays very significant part in reproduction physiology. Diseases of thyroid gland with thyroid dysfunction may produce disorders of menstrual cycle, loss of fertility, noncarrying of pregnancy and abnormality in fetation. Detailed assessment of thyroid gland function should become obligatory element of diagnostic algorithm of reproductive disorders. Correction of reproductive disorders in women with discovered thyroid gland pathology should be started with treatment of underlying disease. This measure allows to make recovery of reproductive function more effective and to shorten terms of examination and treatment.

**Key words:** thyroid gland, infertility, treatment.

**С.Г.Перминова,  
М.Х.Ибрагимова,  
Т.А.Назаренко,  
Т.В.Каширова,  
В.В.Фадеев**

Научный центр  
акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
РАМН

 **ДЛЯ  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Перминова  
Светлана Григорьевна,**  
кандидат медицинских  
наук, научный  
сотрудник отделения  
репродукции Научного  
центра акушерства,  
гинекологии и  
перинатологии РАМН

**Адрес:** 117997 Москва,  
ГСП-7, ул. Академика  
Опарина, д. 4

**П**о данным экспертов ВОЗ, частота бесплодных браков составляет 10–15%, и этот показатель не имеет тенденции к снижению. Бесплодие в браке продолжает оставаться важной медицинской и социальной проблемой, так как неспособность иметь детей изменяет социальную и психологическую адаптацию в обществе, ведет к снижению качества жизни.

Известно, что репродуктивная система женщины представляет собой совокупность взаимосвязанных структурных элементов: гипоталамуса, гипофиза, яичников, органов-мишеней и других эндокринных желез, обеспечивающих реализацию генеративной функции. Щитовидная железа – важнейшее звено нейроэндокринной системы, оказывающее существенное влияние на репродуктивную функцию. Функция щитовидной железы находится в тесной взаимосвязи с системой гипоталамус–гипофиз–яичники прежде всего благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции.

Как гипофизарно-тиреоидная, так и гипофизарно-гонадная системы функционируют под строгим контролем гипоталамуса, что в значительной степени определяет функциональные взаимосвязи этих систем. Основой данных взаимосвязей считают высшие звенья многоступенчатой системы эндокринной регуляции – надгипоталамические структуры, действующие посредством нейростероидов, нейротрансмиттеров и нейропептидов, и гипоталамус, влияющий на нижележащие звенья посредством рилизинговых гормонов [1–3]. Функция половой и тиреоидной систем регулируется тропными гормонами передней доли гипофиза (лютеинизирующим гормоном – ЛГ, фолликулостимулирующим гормоном – ФСГ, пролактином, тиреотропным гормоном – ТТГ), которые, в свою очередь, находятся под контролем таламо-гипоталамо-корковой синхронизирующей системы. Тиреотропин-рилизирующий гормон (ТРГ) гипоталамуса является стимулятором синтеза не только ТТГ, но и пролактина гипофиза. Как результат, дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы приводит к изменению уровня и гонадотропинов, и пролактина [4].

Регуляция синтеза и секреции тиреоидных гормонов, с одной стороны, осуществляется эффектами ТТГ, а с другой стороны – ауторегуляторными

процессами, происходящими в самой щитовидной железе, которые зависят от потребления йода и синтеза тиреоидных гормонов. ТТГ является гликопротеидным гормоном, состоящим из двух ковалентно связанных субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ . ТТГ продуцируется базофильными клетками аденогипофиза. Его высвобождение регулируется гипоталамическим трипептидом ТРГ, с одной стороны, а также уровнем свободных тиреоидных гормонов — с другой. Последний вариант регуляции осуществляется за счет эффектов трийодтиронина ( $T_3$ ) на специфические ядерные рецепторы в тиреотрофах. Кроме того, уровень тиреоидных гормонов оказывает влияние на гипоталамическую продукцию ТРГ. Тиролиберин гипоталамуса стимулирует продукцию ТТГ в гипофизе, который, в свою очередь, стимулирует продукцию тиреоидных гормонов щитовидной железой. Последние по механизму отрицательной обратной связи подавляют продукцию ТТГ и ТРГ. Достигнув тироцитов, ТТГ взаимодействует с рецепторами, расположенными на клеточной мембране. Связывание ТТГ с рецептором приводит к активации аденилатциклазы и ряда других пострецепторных механизмов. В результате стимулируются различные функции тироцита, в частности, захват йода и его активный транспорт через базальную мембрану, синтез тиреоглобулина и высвобождение тиреоидных гормонов [5].

Установлено, что ЛГ, ФСГ и ТТГ представляют собой сложный гликопротеид, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Структура  $\alpha$ -субъединицы ЛГ, ФСГ и ТТГ совпадает, а  $\beta$ -субъединица специфична для каждого гормона и определяет его лютеинизирующую, фолликулостимулирующую и тиреотропную активность только после соединения с  $\alpha$ -субъединицей. Обнаруженное структурное сходство позволило сделать вывод о происхождении этих гормонов из одного предшественника в процессе эволюции и о возможности воздействия изменений содержания одних гормонов на другие [6].

Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного или позднего полового созревания, аменореи, ановуляции, бесплодия, галактореи, невынашивания беременности. Любое длительное нарушение функции щитовидной железы может сопровождаться серьезными отклонениями в функционировании репродуктивной системы, большей частью с выключением генеративной функции [7].

В свою очередь состояние репродуктивной системы оказывает значительное влияние на функцию щитовидной железы. Подтверждением этого является изменение функции щитовидной железы во

время беременности и лактации у пациенток с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами женских половых органов [8–10].

В настоящее время доказано, что эстрогены оказывают на щитовидную железу выраженное стимулирующее действие посредством повышения чувствительности тиреотрофов гипофиза к тиролиберину [2, 11, 12]. Напротив, в условиях длительной гипоэстрогении чувствительность тиреотрофов к тиролиберину снижается, что можно рассматривать как один из возможных механизмов развития вторичного гипотиреоза у женщин с гипоэстрогенными состояниями (естественная и хирургическая менопауза, синдром резистентных яичников, синдром истощения яичников и т.п.) [1].

Экспериментальные работы, проведенные в последние десятилетия, представили доказательства присутствия ТТГ- и  $T_3$ -рецепторов в яичнике, что позволяет говорить о возможности прямого влияния тиреоидных нарушений на стероидогенез и созревание ооцитов [13]. На клеточном уровне тиреоидные гормоны действуют однонаправленно с ФСГ, оказывая прямое стимулирующее действие на функции гранулезных клеток, включая морфологическую дифференциацию, а также стимулируют секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом [13, 14]. Более того, как гонадотропины, так и тироксин необходимы для достижения максимальных уровней фертилизации и развития blastocysts [15]. В исследовании D. Cramer и соавт. было показано, что высокий уровень ТТГ — важный предиктор неудачного оплодотворения женщин в программе ЭКО [16]. Эти данные подтверждают важную роль тиреоидных гормонов в физиологии ооцитов.

Заболевания щитовидной железы — самая распространенная эндокринная патология. У женщин они встречаются в 10–17 раз чаще, чем у мужчин. При этом женщин отличают манифестация заболеваний в молодом, репродуктивном возрасте, а также развитие тяжелых осложнений при отсутствии квалифицированной медицинской помощи [17]. Йододефицитные заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения во многих странах мира. По данным ВОЗ, 30% населения мира имеют риск развития йододефицитных заболеваний, в том числе более 500 млн. людей проживают в регионах с выраженным дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба. Около 20 млн. человек имеют умственную отсталость вследствие дефицита йода. Спектр йододефицитных заболеваний весьма широк, тем не менее наиболее тяжелые из них напрямую связаны с наруше-

ниями репродуктивной функции или развиваются перинатально: врожденные аномалии, эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, снижение фертильности [18]. Особое внимание уделяется проблеме функционирования щитовидной железы во время беременности в условиях нормы и патологии, т.к. беременность является мощным фактором, потенцирующим влияние дефицита йода на организм матери и плода [17, 19].

### **Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности**

Беременность сопровождается воздействием комплекса специфических для этого состояния факторов, которые в сумме приводят к значительной стимуляции щитовидной железы беременной. Такими специфическими факторами являются:

- гиперпродукция хорионического гонадотропина;
- повышение продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ);
- увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, приводящее к усилению экскреции йода с мочой;
- изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса.

В первом триместре беременности плацента в больших количествах продуцирует ХГ, который имеет структурное сходство с ТТГ. Гиперстимуляция щитовидной железы избытком ХГ и возрастающий в результате этого уровень тироксина ( $T_4$ ) по механизму отрицательной обратной связи могут приводить к снижению уровня ТТГ. В 18–20% всех беременностей наблюдается снижение уровня ТТГ ниже нормы. Кроме того, во II и III триместрах уровень ТТГ в большинстве случаев возвращается к нормальному (0,4–4,0 мЕд/л), но иногда может оставаться сниженным вплоть до родов.

Еще одним косвенным стимулятором щитовидной железы является возрастающая на протяжении беременности продукция эстрогенов. Последние стимулируют в печени синтез ТСГ — основного транспортного белка тиреоидных гормонов. Увеличение продукции ТСГ приводит к транзиторному снижению свободных (не связанных с белком), биологически активных гормональных фракций, что, в свою очередь, ведет к дополнительной стимуляции щитовидной железы.

На протяжении беременности происходит увеличение объема почечного кровотока и клубочковой фильтрации, что вызывает увеличение почеч-

ного клиренса йода и усугубление потери йода во время беременности.

Особое значение для функционирования щитовидной железы во время беременности приобретает функционирование фетоплацентарного комплекса. До появления щитовидной железы у плода, а также на более поздних сроках беременности повышенная потребность в тиреоидных гормонах обеспечивается гиперстимуляцией щитовидной железы избытком ХГ и плод снабжается частично проникающими через плаценту тиреоидными гормонами беременной женщины. С 12-й недели беременности щитовидная железа плода начинает функционировать самостоятельно и поступающий в организм беременной йод используется на синтез тиреоидных гормонов плода.

Кроме того, принципиальное значение в обмене йодтиронинов и йода между матерью и плодом имеет функционирование плацентарных дейодиназ. Плацента содержит большие количества дейодиназы 3-го типа, осуществляющей трансформацию  $T_4$  в реверсивный  $T_3$  ( $rT_3$ ), а также  $T_3$  в  $T_2$  (дийодтирозин), т.е. превращение тиреоидных гормонов в биологически неактивные метаболиты. Важнейшей функцией дейодиназы 3-го типа является снижение концентрации  $T_3$  и  $T_4$  в крови у плода (уровень последнего на момент родов составляет у плода около 50% от уровня такового у матери), а также обеспечение плода дополнительным количеством йода за счет дейодирования йодтиронинов беременной. В условиях дефицита йода дейодирование тиреоидных гормонов беременной за счет значительного возрастания активности дейодиназы 3-го типа может стать важным фактором в обеспечении плода йодом. С этой целью фетоплацентарным комплексом будут использованы дополнительные количества тиреоидных гормонов матери, что приведет к увеличению потребности в них и дополнительной стимуляции щитовидной железы беременной.

Несмотря на то что вопросы взаимосвязи функции щитовидной железы и репродуктивной системы женщины в последние годы вызывают большой интерес ученых и клиницистов, исследования, посвященные состоянию репродуктивной системы женщин, имеющих патологию щитовидной железы, немногочисленны, а результаты их неоднозначны. Так, данные о частоте и структуре тиреоидных нарушений у бесплодных женщин весьма ограничены и противоречивы. Частота патологии щитовидной железы, выявленная при обследовании женщин, обратившихся в клиники диагностики и лечения бесплодия, колеблется от 2,5 до 38,3 % [20, 21].



В структуре тиреоидных нарушений у бесплодных женщин преобладает гипотиреоз, однако доля его значительно варьирует, составляя 2,3–78,4% [20, 22], что, по-видимому, связано с разнородностью выборок и спецификой клиник, в которые обращаются бесплодные пары. Отсутствует единая точка зрения по поводу целесообразности скрининга нарушений тиреоидной функции у женщин, обращающихся в клиники репродукции. Так, некоторые исследователи считают необходимым проведение скрининга функции щитовидной железы у всех бесплодных женщин даже при регулярном ритме менструаций [21]. В то же время другие авторы при скрининговом обследовании выявили повышение уровня ТТГ лишь у 2,3–2,48% женщин с бесплодием и не считают целесообразным его проведение у бесплодных женщин с регулярными менструациями из-за низкой информативности и высоких затрат [22, 23].

Изменения в уровнях половых гормонов и гонадотропинов у женщин с дисфункцией щитовидной железы описаны в литературе, хотя эти исследования ограничены. Ключевыми являются изменения уровня глобулина, связывающего половые стероиды, который уменьшается при гипотиреозе и увеличивается при гипертиреозе как результат изменений в белоксинтезирующей функции печени [24].

Гипофункция щитовидной железы приводит к изменению процессов синтеза, транспорта, метаболизма и периферических эффектов половых гормонов. Снижается чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушается периферический метаболизм эстрогенов. Вместо нормального 2-гидроксилирования с образованием активных катехолэстрогенов происходит преимущественное 16-гидроксилирование с образованием эстриола. Эстриол, являясь наименее активной фракцией эстрогенов, не обеспечивает адекватного механизма обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов. Это клинически проявляется хронической ановуляцией и дисфункциональными маточными кровотечениями или даже развитием гипогонадотропной аменореи при гипотиреозе. Хроническая ановуляция характеризуется усилением секреции яичниковых андрогенов. Уровни общего тестостерона и эстрадиола снижаются преимущественно за счет снижения плазменного уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению уровня биологически активного тестостерона. С этим, по-видимому, связано нередкое сочетание гипотиреоза с гирсутизмом.

При гипотиреозе нарушается обмен как эстрогенов, так и андрогенов. Эти нарушения имеют комплексный характер, поскольку дефицит тиреоидных гормонов приводит к изменению процессов синтеза, транспорта, метаболизма и периферических эффектов половых гормонов. Для гипотиреоза характерно снижение плазменного уровня секстероидсвязывающего глобулина [25]; уровни свободных, биологически активных гормонов, по данным большинства авторов, как правило, остаются в норме, хотя в некоторых исследованиях было обнаружено их снижение [26].

При длительном первичном гипотиреозе закономерно развивается вторичная гиперпролактинемия, которая может сопровождаться всем спектром симптомов (галакторея, аменорея), характерных для гиперпролактинемического гипогонадизма. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом известно в литературе под названием синдрома Ван Вика–Росса–Геннеса. Классическое объяснение феномена гиперпролактинемии при гипотиреозе заключается в том, что сниженный уровень тиреоидных гормонов вызывает по принципу «обратной связи» гиперпродукцию тиреолиберина, что приводит к повышению секреции не только ТТГ, но и пролактина. Кроме того, дефицит  $T_3$  нарушает образование допамина, необходимого для нормального пульсового выделения рилизинг-фактора ЛГ. Клинически синдром гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном гипотиреозе проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников. Длительная стимуляция аденогипофиза при первичном гипотиреозе по механизму обратной связи приводит к его увеличению за счет тиреотрофов и реже за счет пролактотрофов, что может способствовать образованию «вторичной» аденомы гипофиза. Степень увеличения аденогипофиза колеблется от незначительной до выраженной (с наличием хиазмального синдрома). На фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов объем аденогипофиза уменьшается, развивается синдром «пустого» турецкого седла. Распространенность гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе, по данным разных авторов, составляет 25–88% [27, 28].

Частота гипотиреоза в популяции репродуктивного возраста варьирует от 2 до 4% [24]. Чаще всего гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Влияние гипотиреоза на менструальный цикл известно с 50-х годов прошлого столетия. Уже тогда было замечено, что у значительного числа женщин (до 60%) с гипотиреозом отмечаются

нарушения менструального цикла в виде менорагии, полименореи или менометроррагии [29, 30]. Эта ситуация находит подтверждение и в исследованиях, проведенных в последние годы [31]. Reproductive failure (infertility, pregnancy wastage, failure of lactation) occurred in 37.5% of hypothyroid and 36.5% of hyperthyroid cases against 16.3% of euthyroid and 16.7% of healthy controls ( $p < 0,05$ ).

Исследования, в которых изучалась частота бесплодия у пациенток с гипотиреозом, немногочисленны. Так, J.Joshi и соавт. среди женщин, проходивших лечение по поводу заболеваний ЩЖ, нарушение репродуктивной функции выявили у 37,5% женщин с манифестным гипотиреозом, 36,5% с гипертиреозом, 16,3% с эутиреозом и 16,7% женщин контрольной группы [31]. В исследовании S.Lincoln и соавт. уровни сывороточного ТТГ определяли у 704 бесплодных женщин без тиреоидных нарушений в анамнезе, при этом лишь 2,3% женщин имели повышенный уровень ТТГ, что было сопоставимо с частотой гипотиреоза в генеральной популяции женщин репродуктивного возраста [22]. В 2000 г. M.Arojoki и соавт. в ретроспективном исследовании 299 женщин с бесплодием показали, что повышенный ТТГ имели более 4% пациенток, а клинически выраженный гипотиреоз был установлен в 3,3% случаев [21]. Самый высокий процент женщин с повышенным ТТГ был отмечен в группе с овulatory дисфункцией (6,3%) по сравнению с 4,8% в группе с идиопатическим бесплодием и 2,6% в группе с трубным фактором бесплодия, тем не менее эти различия не были статистически достоверными. В связи с низкой частотой гипотиреоза некоторые авторы считают нецелесообразным проводить скрининг на гипотиреоз при бесплодии [22].

Субклинический гипотиреоз диагностируют при повышенном уровне ТТГ и нормальной концентрации  $T_{4cb}$ . Связь субклинического гипотиреоза и бесплодия оценивалась в различных исследованиях, большинство из которых были ретроспективными. В 1981 г. H.Vohnet и соавт., проводя пробу с ТРГ у 185 бесплодных женщин в возрасте 25–34 лет, зарегистрировали чрезмерную продукцию ТТГ ( $> 20$  мЕд/мл) у 11% женщин, отнеся их к группе с субклиническим гипотиреозом. Последующая терапия этих женщин с применением  $L-T_4$  (50 мкг в сутки) привела к нормализации уровня прогестерона в 55% случаев, а 2 женщины забеременели [32]. В более позднем исследовании M.Bals-Pratsch и соавт. не смогли подтвердить, что недостаточность желтого тела у пациенток с бесплодием была связана с субклиническим гипотиреозом [33]. Кро-

ме того, функцию желтого тела не удалось нормализовать приемом  $L-T_4$ . По данным I.Gerhard и соавт., женщины с высоким стимулированным уровнем ТТГ ( $> 20$  мЕд/л) имели более низкую частоту наступления беременности, чем женщины с нормальными или даже низкими значениями ТТГ. Только одна пациентка из 185 бесплодных женщин имела повышенный ТТГ — 6 мЕд/л, т.е. имела признаки субклинического гипотиреоза [34]. E.Shalev и соавт. на основании ретроспективной оценки ТТГ и  $T_{4cb}$  в плазме крови изучали частоту субклинического гипотиреоза у 444 бесплодных женщин. При этом повышенный уровень ТТГ был обнаружен только у 3 женщин [35]. G.Grassi и соавт. обследовали 129 женщин из бесплодных супружеских пар с мужским фактором, овulatory дисфункцией и идиопатическим бесплодием, из них 6 пациенток (4,6%) имели уровни ТТГ  $> 4,5$  мЕд/л, и у 5 из них обнаружены антитела к ткани щитовидной железы (АТ-ЩЖ) [36]. Средняя продолжительность бесплодия была значительно выше у пациенток с тиреоидными нарушениями (включая высокий уровень ТТГ и титр АТ-ЩЖ). Из исследования были исключены пациентки с трубно-перитонеальным фактором и эндометриозом (13,4%), что может объяснить более высокую частоту субклинического гипотиреоза по сравнению с иными исследованиями. В другом ретроспективном исследовании повышенные уровни ТТГ ( $> 5,5$  мЕд/л) были обнаружены у 12 из 299 женщин (4%), впервые обратившихся по поводу бесплодия. Частота женщин с повышенным уровнем ТТГ была максимальной в группе с овulatory дисфункцией (63%) и минимальной — в группе с трубным бесплодием [21].

В недавнем контролируемом проспективном исследовании К.Рорре и соавт. изучали частоту скрытых тиреоидных нарушений и АТ-ЩЖ у 438 женщин с различными причинами бесплодия [37]. Средний уровень ТТГ был выше у женщин с бесплодием по сравнению с контролем. Сывороточные уровни ТТГ  $> 4,5$  мЕд/л отмечались у бесплодных женщин не чаще, чем в контрольной группе. Только одна пациентка с овulatory дисфункцией и одна с идиопатическим бесплодием имели признаки субклинического гипотиреоза. Кроме того, обе пациентки имели положительные антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). В контрольной группе фертильных женщин частота субклинического гипотиреоза составила 1%, что согласуется с данными M.Arojoki и соавт. [21], которые, кроме того, отметили наступление двух спонтанных беременностей после назначения заместитель-

ной терапии L-T<sub>4</sub> и еще двух – после терапии L-T<sub>4</sub> по поводу субклинического гипотиреоза. В контрольной группе терапия не проводилась, наступление беременности отмечено не было [21].

Частота наступления беременностей на фоне лечения субклинического гипотиреоза у бесплодных женщин изучалась в проспективном исследовании W.Raber и соавт., проведенном в 2003 г. Под наблюдением в эндокринологической клинике в течение почти пяти лет находились 283 женщины; 34% из них имели субклинический гипотиреоз, установленный на основании пробы с ТРГ. Женщины, у которых базальный уровень ТТГ никогда не достигал < 2,5 мЕд/л, а ТРГ-стимулированный ТТГ < 20 мЕд/л, чаще отмечались в группе небеременных. Более высокая частота самопроизвольных выкидышей отмечена среди пациенток с более высокими базальными уровнями ТТГ, независимо от наличия АТ-ЩЖ [38]. Эти результаты подтверждают целесообразность проведения терапии L-T<sub>4</sub> у женщин с субклиническим гипотиреозом. В последнем обзоре, посвященном субклиническим функциональным нарушениям щитовидной железы, E.Corssmit и W.Wiersinga, указывая на отсутствие доказательной базы, предлагают решать вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза в индивидуальном порядке [39]. Тем не менее авторы советуют проводить лечение субклинического гипотиреоза в случае повышенных АТ-ТПО, при ТТГ > 10 мЕд/л, присутствии хотя бы одного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при бесплодии по причине овуляторной дисфункции, беременности.

Неоднозначны и требуют дальнейшего изучения вопросы о значении АТ-ЩЖ в генезе бесплодия и невынашивания беременности на ранних сроках. АТ-ЩЖ, как известно, могут обнаруживаться у абсолютно здоровых людей, при этом у женщин в 5–10 раз чаще, чем у мужчин. Среди женщин репродуктивного возраста встречаемость классических АТ-ЩЖ (к тиреоглобулину – АТ-ТГ и пероксидазе тиреоцитов – АТ-ТПО) достигает 5–10%. Под носительством АТ-ЩЖ понимают выявление последних на фоне нормальной структуры и функции ЩЖ. Показано, что носительство АТ-ЩЖ вне беременности несет риск развития гипотиреоза [17]. Результаты ряда исследований 90-х годов выявили повышенную частоту самопроизвольных выкидышей у женщин с АТ-ЩЖ при отсутствии нарушения функции ЩЖ. Так, A.Stagnato-Green и соавт. были обследованы 552 женщины в I триместре беременности; у женщин с АТ-ЩЖ распространенность самопроизвольных выкидышей была значи-

тельно выше, чем у женщин без АТ-ЩЖ (17 и 8,4%, соответственно) [40].

Эти данные были подтверждены D.Glinoe и соавт., которые показали, что в группе женщин с АТ-ЩЖ распространенность спонтанного прерывания беременности составила 13,3% случаев по сравнению с 3,3% в контрольной группе [41]. D.Pratt и соавт. обследовали группу женщин с привычным невынашиванием беременности (три и более самопроизвольных выкидыша на ранних сроках) в отсутствие нарушения функции ЩЖ [42]. АТ-ЩЖ выявлялись в 31% случаев по сравнению с 19% в контрольной группе. Выкидыши имели место у 62% женщин с АТ-ЩЖ и только у 14% женщин без АТ-ЩЖ. С.Kim и соавт. показали, что носительство АТ-ЩЖ (без нарушения функции ЩЖ) у женщин с трубным бесплодием и бесплодием неясного генеза сочетается с неблагоприятным исходом беременности после ЭКО [43]. Уровни АТ-ЩЖ были значительно выше у женщин с произошедшим спонтанным выкидышем, чем при благоприятном исходе беременности. Особого внимания заслуживают работы K.Porre и соавт., которые при обследовании 438 бесплодных и 150 рожавших женщин отметили значительно более высокие по сравнению с контролем уровни ТТГ и АТ-ТПО у женщин с бесплодием, при этом чаще всего антитела выявлялись у пациенток с эндометриозом (29%) [37, 44]. Гипо- и гипертиреоз чаще регистрировались у АТ-ТПО-позитивных женщин. Эндометриоз повышал относительный риск тиреоидного аутоиммунитета в 2,3 раза. Проспективное исследование, проведенное в рамках программы ЭКО, показало высокий риск выкидыша у женщин с АТ-ТПО. Скрининг на АТ-ЩЖ, по мнению этих авторов, может быть прогностически ценным для выявления риска неудачных исходов ЭКО и невынашивания беременности в ранних сроках [37]. Такого же мнения придерживаются G.Sher и соавт., предложившие проводить скрининг на АТ-ЩЖ в качестве раннего маркера риска неудач при имплантации и прогноза беременности после ЭКО [45]. При анализе возрастных особенностей этой проблемы было показано, что у большинства женщин с повторными выкидышами и после ЭКО отмечалось повышение уровней АТ-ЩЖ с возрастом вплоть до 31–35 лет, после чего наблюдалось снижение их уровней в группе женщин 36–40 лет. U.Knudsen и соавт. также обнаружили, что риск спонтанного прерывания беременности значительно повышается с возрастом [46]. Существуют и иные точки зрения на эту проблему. Так, в работе M.Esplin и соавт. не было обнаружено взаимосвязи

между повышенными уровнями АТ-ЩЖ и спонтанными выкидышами у женщин репродуктивного возраста [47]. Авторы считают, что наличие АТ-ЩЖ до беременности не повышает риск выкидыша у женщин без проблем невынашивания в анамнезе и не влияет на возможность наступления у них беременности. G.Grassi и соавт. также утверждают, что персистенция антитиреоидных антител без нарушения функции щитовидной железы не уменьшает шанс наступления беременности [36]. В связи с отсутствием единой точки зрения на роль антитиреоидных антител как маркеров бесплодия и невынашивания беременности в литературе выдвигается несколько гипотез:

- женщины с повышенным титром антитиреоидных антител имеют субклинический гипотиреоз, который может способствовать снижению фертильности и приводить к невынашиванию беременности;

- антитиреоидные антитела являются маркерами предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, а не непосредственной причиной невынашивания беременности;

- антитиреоидные антитела – периферические маркеры нарушений функции Т-клеток, связанных с недостаточностью или дефектом Т-супрессоров и, как следствие, с усилением влияния Т-хелперов на В-лимфоциты, выражающемся в превращении последних в плазматические клетки с образованием антител;

- аутоиммунные заболевания щитовидной железы по тем или иным причинам приводят к тому, что женщины – носительницы антител беременеют в старшем возрасте, который сам по себе характеризуется большим риском невынашивания [48].

Несмотря на большое количество гипотез о взаимосвязи носительства антитиреоидных антител и невынашивания беременности, однозначных данных по этому вопросу до настоящего времени не получено. Тем не менее все авторы едины во мнении, что риск спонтанного прерывания беременности на ранних сроках у женщин с АТ-ЩЖ превышает таковой у женщин без них в 2–4 раза, поэтому носительницы АТ-ТПО требуют специального наблюдения со стороны акушеров-гинекологов еще на этапе планирования беременности.

Аутоиммунные тиреопатии хотя и являются органоспецифическими, могут способствовать формированию в дальнейшем аутоиммунных поражений других эндокринных желез, в том числе аутоиммунной патологии в репродуктивной системе (синдром истощения яичников, эндометриоз). Известно, что наряду с эндокринными причинами

ановуляции и бесплодия большая роль отводится аутоиммунным процессам в яичниках, приводящим к появлению аутоантител к гранулезным и тека-клеткам, препятствующим созреванию фолликула, овуляции и нормальному функционированию желтого тела. Кроме того, именно аутоиммунными механизмами объясняют патогенез бесплодия при эндометриозе, когда помимо аутоантител к ткани яичников определяют отложение иммунных комплексов в эндометрии, что ведет к нарушению созревания яйцеклетки, овуляции и имплантации. Диагноз аутоиммунного поражения яичников может быть установлен на основании определения циркулирующих в крови антител к антигенам яичника – гранулезной, текальной оболочкам и клеткам желтого тела, а также выявляемых при биопсии яичников лимфоцитарной инфильтрации с «гнездами» плазматических клеток и значительным уменьшением или отсутствием примордиальных фолликулов. Принимая во внимание часто встречающееся сочетание аутоиммунной патологии щитовидной железы (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит) у женщин с различными формами эндокринного бесплодия и общность формирования аутоиммунных процессов в организме, можно предположить наличие аутоиммунного генеза бесплодия у бесплодных женщин – носительниц антитиреоидных антител. В пользу этой гипотезы свидетельствует частое сочетание аутоиммунных тиреопатий с бесплодием неясного генеза.

Современные подходы к восстановлению репродуктивной функции включают широкое использование различных гормональных препаратов, индукторов овуляции, а также лекарственных средств, обладающих антигонадотропным эффектом, применение которых ведет к изменению взаимосвязей в системе гипоталамус–гипофиз–яичники. Не исключено, что использование этих препаратов в лечении нарушений репродуктивной функции может отразиться на морфофункциональном состоянии щитовидной железы у женщин с бесплодием и тиреоидными нарушениями, однако эти данные весьма малочисленны [20].

### **Щитовидная железа в программах ВРТ**

Проспективное исследование, проведенное К.Рорре и соавт., представило уникальную возможность изучить самые ранние изменения функции ЩЖ у 35 женщин во время I триместра беременности после ВРТ [49]. Исходно и каждые 20 дней после стимуляции суперовуляции на протяжении I триместра беременности проводилась оценка функции ЩЖ (ТТГ и  $T_{4CB}$ ) и уровня



АТ-ТПО. Отмечено, что уровни ТТГ и  $T_{4cb}$  существенно увеличивались по сравнению с исходными на 20-й день после введения триггера овуляции. Кроме того, показано, что у женщин с АТ-ТПО отмечено более выраженное повышение уровней ТТГ и снижение уровней  $T_{4cb}$ , чем у женщин без антител. Авторы приходят к заключению, что на самых ранних сроках беременности после стимуляции суперовуляции происходит существенное повышение уровней ТТГ и  $T_{4cb}$ , а также о том, что у женщин с АТ-ЩЖ динамика этих показателей может свидетельствовать о снижении компенсаторных возможностей ЩЖ.

Известно, что женщины со стимулированной беременностью представляют собой группу риска по развитию осложнений: высокой частоты невынашивания (до 25%), многоплодия (до 20%), угрозы преждевременных родов [50]. Развитие индуцированных беременностей, особенно в I триместре, происходит на фоне высоких нефизиологических концентраций стероидных гормонов, вырабатываемых гиперстимулированными желтыми телами, при этом отмечается повышение в 5–10 раз концентрации эстрогенов, прогестерона, 17-ОПК, андрогенов яичникового и надпочечникового происхождения, а также высоких уровней чХГ. В связи с этим ведение I триместра индуцированных беременностей требует тщательного динамического наблюдения и гормонального контроля. Не исключено, что высокая стероидная нагрузка может неблагоприятно отразиться на функции щитовидной железы у женщин с тиреоидной патологией. Однако работ, посвященных особенностям течения индуцированных беременностей у женщин с патологией щитовидной железы, в литературе мы не встретили. Кроме того, очень важным как с научных, так и с практических позиций является изучение особенностей функционирования щитовидной железы у женщин со стимулированной беременностью даже при исходном отсутствии ее заболеваний.

Как известно, во время беременности происходит существенное изменение метаболизма тиреоидных гормонов и функционирования гипофизарно-тиреоидной системы. На сегодняшний день в литературе практически отсутствуют данные об особенностях функционирования щитовидной железы на фоне стимулированной (особенно многоплодной) беременности, а также комплексной терапии, которую получают женщины.

Важно отметить, что наличие у женщины заболевания щитовидной железы, которое на момент планирования беременности эффективно контролируется (например, при помощи заместительной

терапии L-тироксина), часто не является причиной бесплодия, поскольку может просто сопутствовать другой патологии, приводящей к снижению фертильности. Тем не менее сам факт этой патологии в анамнезе и получение женщиной какой-либо терапии могут накладывать существенный отпечаток на особенности ведения стимулированной беременности. На сегодняшний день данная проблема в литературе вообще не обсуждалась.

Особенно важное значение приобретает нормальная функция ЩЖ в программах ВРТ, поскольку была отмечена высокая частота носительства АТ-ЩЖ у женщин с неудачными попытками ЭКО. Результаты недавних исследований, посвященных этой проблеме, показали, что уровень ТТГ был значительно выше у женщин с низким качеством ооцитов и неудачными попытками программ ВРТ. Это позволяет предположить, что уровень ТТГ является одним из показателей прогноза эффективности программ ВРТ и свидетельствует о важной роли тиреоидных гормонов в физиологии ооцитов.

Результаты изучения функции щитовидной железы на ранних сроках индуцированной беременности после ЭКО продемонстрировали выраженное повышение концентрации ТТГ и снижение концентрации свободного  $T_4$  у женщин с АТ-ТПО по сравнению с женщинами без них, что свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей щитовидной железы на фоне индуцированной беременности у женщин с АТ-ЩЖ.

Как известно, стимуляция суперовуляции, проводимая в программах ЭКО с целью получения максимального количества ооцитов, сопровождается высокими уровнями эстрогенов в крови. Гиперэстрогения за счет ряда приспособительных механизмов (повышение уровня ТСГ в печени, связывания дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов и, как следствие, снижения уровня последних) приводит к повышению уровня ТТГ. Это способствует повышенной стимуляции щитовидной железы, которая вынуждена задействовать свои резервные возможности. Поэтому у женщин с АТ-ЩЖ даже без исходного нарушения тиреоидной функции имеется риск развития гипотироксинемии в ранние сроки индуцированной беременности. Таким образом, как стимуляция суперовуляции, так и носительство АТ-ЩЖ – факторы, снижающие нормальный функциональный ответ щитовидной железы, необходимый для адекватного развития индуцированной беременности, а АТ-ЩЖ могут быть ранним маркером риска неблагоприятного прогноза беременности после ЭКО.



## Лечение

Всех женщин с выявленными нарушениями функции щитовидной железы и/или увеличенным тиреоидным объемом следует направить на консультацию эндокринолога, который в случае необходимости проводит дообследование и определяет объем необходимой терапии.

При гипотиреозе любой этиологии показана заместительная терапия L-тироксина в индивидуально подобранной дозе. Препарат относится к числу наиболее часто выписываемых лекарственных средств в Европе и США. Это современный точно дозированный препарат, по структуре идентичный тироксину человека, что позволяет эффективно поддерживать стойкий эутиреоз при его приеме один раз в сутки. Он обладает высокой биодоступностью (более 80%), имеет длительный период полувыведения (около 7 ч), легко моделирует эндогенную продукцию L-T<sub>4</sub> при ежедневном приеме и относительно не дорог. При клинически выраженном гипотиреозе L-тироксин назначают из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 мМЕ/л, а в свою очередь центрального (вторичного) гипотиреоза – поддержание концентрации тироксина крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя. Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза остается нерешенным до настоящего времени. Если во время беременности подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза не отличаются, то вне беременности решение принимают индивидуально в каждом конкретном случае. Однако необходимость лечения при субклиническом гипотиреозе не подвергается сомнению в ситуации, когда женщина планирует беременность в ближайшее время, а также у пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности, особенно при высоком уровне АТ-ЩЖ и увеличении объема щитовидной железы. Исходная необходимая доза левотироксина при субклиническом гипотиреозе вне беременности может быть несколько ниже, чем при клинически выраженном гипотиреозе, и составляет обычно около 1 мкг на единицу массы тела.

Во время беременности потребность в тиреоидных гормонах возрастает примерно на 50%, поэтому

дозу левотироксина следует увеличить сразу (обычно на 50 мкг/сут), как только констатирована беременность у женщин с компенсированным гипотиреозом. При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, сразу назначается полная заместительная доза левотироксина из расчета 2,3 мкг на единицу массы тела. Адекватной заместительной терапии соответствует поддержание низконормального (менее 2 мМЕ/л) уровня ТТГ и высококонормального уровня Т<sub>4св</sub>.

Терапию диффузного эутиреоидного зоба подбирают с учетом возраста пациентки, оценки эффективности проводимой ранее терапии. Применяют препараты йода, левотироксин или комбинированные препараты.

Всем женщинам, проживающим в регионах даже легкого и умеренного йодного дефицита, на этапе планирования беременности показано назначение индивидуальной йодной профилактики (препараты йодида калия – 200 мкг в сутки, витаминно-минеральные комплексы для беременных с йодом). Принципиально подчеркнуть, что для индивидуальной йодной профилактики необходимо избегать использования йодсодержащих биологически активных добавок. Индивидуальная йодная профилактика проводится на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания. Носительство АТ-ЩЖ не считают противопоказанием к индивидуальной йодной профилактике, однако при ее проведении у таких пациенток необходим динамический контроль функции щитовидной железы на протяжении всей беременности.

Таким образом, щитовидная железа играет чрезвычайно важную роль в физиологии репродукции. Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся тиреоидной дисфункцией, могут вызывать нарушения менструального цикла, приводить к снижению фертильности, невынашиванию беременности и патологии развития плода. Детальная оценка функции щитовидной железы должна стать обязательным элементом алгоритма диагностики репродуктивных расстройств. Коррекцию нарушений репродуктивной функции у женщин с выявленной патологией щитовидной железы следует начинать с лечения основного заболевания. Это позволит повысить эффективность восстановления репродуктивной функции и сократить сроки обследования и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины. В кн. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Клинические очерки. Ч. 1. Киев: Заповіт, 2003; 303.

2. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Пер. с англ. М.: Мир, 1989; 274–314.
3. Yen S.S.C., Jaffe R.B. Reproductive Endocrinology. Philadelphia. WB Saunders 1999; 857.
4. Тотоян Э.С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы. Акушерство и гинекология 1994; 1: 8–11.
5. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М: РКИ Северопресс, 2002; 216.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник для студентов мед. вузов. М.: Медицина, 2000.
7. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 1997; 206–14.
8. Руднев С.В. Состояние щитовидной железы у больных с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами женских половых органов и оптимизация тактики ведения этих больных с учетом выявленной тиреоидной патологии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1999; 23.
9. Фадеев В.В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): Автореф. ...дис. ...д-ра мед. наук. М., 2004; 40.
10. Гатаулина Р.Г. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, страдающих бесплодием. Вестник акушерства и гинекологии 2001; 1: 38–40.
11. Burrow G. Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocr Rev 1993; 14: 194.
12. Inzucchi S.E., Burrow G.N. The thyroid gland and reproduction. Reproductive endocrinology, 1999. Philadelphia. WB Saunders 1999; 413–35.
13. Wakim A.N., Polizotto S.L., Buffo M.J., Marrero M.A., Burholt D.R. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. Fertil Steril 1993 Jun; 59(6): 1187–90.
14. Goldman S., Dirnfeld M., Abramovici H., Kraiem Z. Triiodothyronine (T3) modulates hCG-regulated progesterone secretion, cAMP accumulation and DNA content in cultured human luteinized granulosa cells. Mol Cell Endocrinol 1993 Oct; 96(1–2): 125–31.
15. Maruo T., Matsuo H., Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. Acta Endocrinol (Copenh) 1991 Jul; 125(1): 58–66.
16. Cramer D.W., Sluss P.M., Powers R.D., McShane P., Ginsburgs E.S., Hornstein M.D., Vitonis A.F., Barbieri R.L. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? J Assist Reprod Genet 2003 Jun; 20(6): 210–5.
17. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. М.: Мед. Эксперт. Пресс 2003; 48.
18. Фадеев В.В. Йододефицитные заболевания и беременность. Гинекология 2003; 4: 171–3.
19. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. Clin Obstet Gyneco 1997; 140: 102–16.
20. Яворовская К.А. Роль эндокринных нарушений в реализации и повышении эффективности программы ЭКО и ПЭ: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1998; 34.
21. Arojoki M., Jokimaa V., Juuti A., Koskinen P., Irjala K., Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. Gynecol Endocrinol 2000 Apr; 14(2): 127–31.
22. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women. J Reprod Med 1999 May; 44(5): 455–7.
23. Olivar A.C., Chaffkin L.M., Kates R.J., Allan T.R., Beller P., Graham N.J. Is it necessary to obtain serum levels of thyroid stimulating hormone and prolactin in asymptomatic women with infertility? Conn Med 2003; 67(7): 393–5.
24. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. Thyroid 2004; 14. Suppl. 1: 5–15.
25. Földes J., Bános C., Lakatos P., Tarján G. Serum sex hormone-binding globulin levels in thyroid diseases. Orv Hetil 1990 Jul 22; 131(29): 1579–82.
26. Donnelly P., White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. Clin Endocrinol (Oxf) 2000 Feb; 52(2): 197–201.
27. Contreras P., Generini G., Michelsen H., Pumarino H., Campino C. Hyperprolactinemia and galactorrhea: spontaneous versus iatrogenic hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1981 Nov; 53(5): 1036–9.
28. Kätevuo K., Välimäki M., Ketonen L., Lamberg B.A., Pelkonen R. Computed tomography of the pituitary fossa in primary hypothyroidism. Effect of thyroxine treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1985 May; 22(5): 617–21.
29. Benson R.C., Dailey M.E. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. Surg Gynecol Obstet 1955; 100(1): 19–26.
30. Scott J.C.Jr., Mussey E. Menstrual patterns in myxedema. Am J Obstet Gynecol 1964; 90: 161–5.

31. Joshi J.V., Bhandarkar S.D., Chadha M., Balaiah D., Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993; 39: 137–41.
32. Bohnet H.G., Fiedler K., Leidenberger F.A. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981; 2(8258): 1278.
33. Bals-Pratsch M., De Geyter C., Muller T., Frieling U., Lerchl A., Pirke K.M., Hanker J.P., Becker-Carus C. & Nieschlag, E. Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Hum Reprod* 1997; 12: 896–904.
34. Gerhard I., Becker T., Eggert-Kruse W., Klinga K. & Runnebaum, B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 1991; 6: 338–45.
35. Shalev E., Eliyahu S., Ziv M. & Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1191–2.
36. Grassi G., Balsamo A., Ansaldi C., Balbo A., Massobrio M. & Benedetto, C. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 389–96.
37. Poppe K., Glinoyer D., Van Steirteghem A., Tournaye H., Devroey P., Schiettecatte J., Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12: 997–1001.
38. Raber W., Nowotny P., Vytiska-Binstorfer E., Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5-year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 707–14.
39. Corssmit E.P., Wiersinga W.M. Subclinical functional disorders of the thyroid gland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003 Jun 14; 147(24): 1162–7.
40. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H., el-Harazy E., Alvarez-Marfany M. & Davies T.F. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264: 1422–5.
41. Glinoyer D., Riahi M., Grun J.P. & Kinthaert, J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197–204.
42. Pratt D., Novotny M., Kaberlein G., Dudkiewicz A., Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*; 168(1): 837–41.
43. Kim C.H., Chae H.D., Kang B.M., Chang Y.S. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998 Jul; 40(1): 2–8.
44. Poppe K., Glinoyer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 149–61.
45. Sher G., Maassarani G., Zouves C., Feinman M., Sohn S., Matzner W., Chong P., Ching W. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 223–5.
46. Knudsen U.B., Hansen V., Juul S., Secher N.J. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 39(1): 31–6.
47. Esplin M.S., Branch D.W., Silver R., Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Dec; 179(6 Pt 1): 1583–6.
48. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 72–7.
49. Poppe K., Glinoyer D., Tournaye H., Schiettecatte J., Devroey P., van Steirteghem A., Haentjens P., Velkeniers B. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3808–12.
50. Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции (клиника, диагностика, лечение). Дис. ...д-ра мед. наук. М., 1998; 23.

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ «СТАРЧЕСКОГО» АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

### РЕЗЮМЕ

Тема сенильного аортального стеноза интенсивно изучается за рубежом, однако в России это заболевание продолжают ошибочно рассматривать в качестве проявлений атеросклеротического процесса. В связи с этим отсутствует понимание не только этиопатогенетических предпосылок и механизмов развития клапанного поражения, но и путей диагностики и лечения столь нередкого в пожилом возрасте заболевания. В статье рассматриваются вопросы клинической и инструментальной диагностики сенильного аортального стеноза (Менкеберговского порока).

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, старческий возраст, диагностика.

### ABSTRACT

The problem of a management of senile aortic stenosis is strongly studied abroad, but this disease is still considered as a symptom of atherosclerotic process in Russia. As a result of this, understanding of etiologic and pathogenetic mechanisms of development of valvular lesions and the principles of management of this not uncommon in middle age disease is absent. The principles of clinical and instrumental diagnosis of senile aortic stenosis are discussed in this article.

**Key words:** aortic stenosis, senility, diagnostics.

**И.В.Егоров,  
В.В.Цурко**

Московская  
медицинская академия  
им. И.М. Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Егоров  
Илья Вадимович,**  
кандидат медицинских  
наук, председатель  
Научно-методического  
совета Медицинского  
центра мэрии Москвы

**Адрес:** 125654 Москва,  
Мясницкая ул., д. 32

**П**оиск диагностических подходов давно диктовал необходимость систематизировать практические знания о сенильном обызвествлении внутрисердечных структур. Поэтому столь важно собрать воедино имеющуюся современную информацию о диагностических возможностях при обсуждаемой нозологии. В данном обзоре мы постарались объединить все существующие на сегодняшний день методы инструментальных исследований, позволяющие поставить диагноз сенильного аортального стеноза (АС) и выявить его осложнения.

### I. Данные анамнеза и осмотра

Начиная короткий обзор способов установления диагноза с этого пункта, разумеется, отдаем себе отчет в его безусловной субъективности. Делаем это по двум причинам. Во-первых, авторы не понаслышке знакомы с условиями работы врачей маленьких поселковых больниц и амбулаторий, в которых зачастую обычная аускультация оказывается решающей в постановке диагноза и, значит, выборе лечения. Во-вторых, даже кардиологи и терапевты городских поликлиник нуждаются в четко сформулированных клинико-анамнестических признаках, позволяющих грамотно сформулировать диагностическое предположение перед направлением пациента на дополнительное обследование.

Итак, заподозрить дегенеративный кальцинированный АС и выставить его в качестве предварительного диагноза можно на основании следующих «критериев»:

- 1) грубый систолический шум над аортальными точками;
- 2) возраст больных 65 лет и старше;
- 3) отсутствие при тщательном опросе данных о перенесенной ревматической лихорадке;
- 4) сочетание стенокардии, одышки, сердцебиения («перебоев» в работе сердца), синкопе (головокружения) при нагрузке;
- 5) анамнестические данные об эмболических осложнениях (таких как инсульт, инфаркт миокарда, острая потеря зрения, госпитализация в связи с острой окклюзией какой-либо из артерий конечностей и так далее) или



желудочно-кишечных кровотечениях, развившихся после 60–65 лет и не связанных с язвенной болезнью;

б) первое выявление шума в сердце, по данным анамнеза, после 55 лет;

7) спонтанное нивелирование системной артериальной гипертензии.

Как видно, не один из перечисленных пунктов сам по себе не имеет диагностической ценности, и каждому из них при желании можно найти достаточное количество патогенетических объяснений помимо Менкеберговского стеноза. Но в совокупности они являют собой некий клинико-анамнестический синдром, весьма характерный для подавляющего большинства наших больных. Если говорить о своеобразном диагностическом правиле, то первые три признака обязательны, а оставшиеся лишь повышают вероятность диагностики этого порока.

## II. Рентгенографические данные

Когда-то *рентгенологическое исследование* было единственным способом выявить петрификацию мягких тканей внутренних органов, и именно к нему прибегали для диагностики адгезивного перикардита и кальциноза митрального или аортального клапанов [1]. В настоящее время значение этого метода, разумеется, невелико. И все же случается, что именно заключение рентгенолога оказывается единственным документальным свидетельством в пользу кальцинированного АС.

Характерных признаков всего два: 1) обнаружение петрификатов в проекции аортального клапана [2]; 2) аортальная конфигурация сердца. Дополнительным рентгенологическим симптомом, выявление которого у больных старческого возраста происходит не часто, служит постстенотическое расширение аорты в восходящем отделе при отсутствии изменений в грудной части нисходящего отдела [3]. Самый современный потомок рентгенографии — *компьютерная томография* — для диагностики «старческого» стеноза не используется.

## III. Электрокардиографические данные

Случается, что ЭКГ при дегенеративном АС остается нормальной. И все же изменения на ЭКГ для разбираемой патологии характерны в отличие от аортального стеноза у детей, электрокардиограммы которых действительно, как правило, непоказательны [4]. Ориентировочно можно выделить три группы изменений:

- признаки гипертрофии миокарда левого желудочка;

- признаки коронарной недостаточности;
- нарушения ритма и проводимости.

Так как сердцебиение и ощущение «перебоев» в работе сердца являются одними из наиболее частых жалоб больных, а снятие ЭКГ длится 1–2 мин и нередко оказывается неинформативным, кальцинированный АС является безусловным показанием к проведению *холтеровского мониторирования ЭКГ*. В мировой практике в целях дифференциального диагноза проводят *внутрипищеводное отведение ЭКГ* [5].

В заключение этого раздела нельзя не сказать еще об одном методе — *внутрисердечном электрофизиологическом исследовании (ЭФИ)*. У пожилых больных эту своего рода электрокардиограмму снимают изнутри камер сердца для уточнения генеза синкопе [6].

## IV. Данные фонокардиографии

На *фонокардиограмме (ФКГ)* у больных с сенильным АС типичный систолический шум над аортой проявляется серией больших нерегулярных колебаний низкой и высокой частоты. Они нарастают в период изгнания и затем уменьшаются — классическая ромбовидная форма шума, причем, чем массивнее петрификация, тем ближе максимальные колебания приближены к концу систолы [7]. Другим характерным ФКГ-признаком является снижение амплитуды колебаний второго тона, заметное особенно отчетливо при динамическом наблюдении за пациентом и снятии ФКГ ежегодно. Оно связано с постепенной импрегнацией створок солями кальция и снижением их подвижности. Кроме этих специфических симптомов, при проведении ФКГ можно выявить и некоторые другие, менее специфичные феномены: аортальный тон изгнания, расщепление II тона, IV тон.

## V. Данные эхокардиографии

Разумеется, *одномерная эхокардиография* (М-сканирование) не имеет достаточной чувствительности, позволившей бы использовать ее для принятия решения о ведении пациентов с кальцинированным АС. Она может установить стеноз как таковой, дать полезную информацию относительно толщины стенки левого желудочка и размеров камер, косвенно подтвердить фиброз и петрификацию створок [8].

Значение же *двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ)* трудно переоценить. Обеспечивая хорошую структурную, анатомическую визуализацию, она детализирует связанные с пороком анатомические нарушения: дилатацию камер, степень гипертрофии и сократимость миокарда, структурные особенности



других клапанов [9]. У большинства пациентов двухмерная ЭхоКГ позволяет дать уверенную оценку серьезности АС и тяжести петрификации [10]. Но для формулирования окончательного суждения бывает необходимо определение некоторых количественных параметров, в частности, трансортального градиента давления или площади ортального отверстия. Для этих целей используется *доплер-ЭхоКГ*, высочайшая надежность которой доказана сравнением с катетеризацией сердца [11]. В России доплер-ЭхоКГ как в непрерывном, так и в импульсном режимах в сочетании с другими ультразвуковыми методиками имеет главенствующее значение в постановке диагноза стеноза устья аорты вообще и кальцинированного сенильного АС, в частности. В зарубежной практике доплер-ЭхоКГ имеет реальный шанс значительно сократить число процедур катетеризации сердца, еще недавно считавшейся золотым стандартом обследования при подозрении на наличие АС. Эта простая неинвазивная методика также позволяет достаточно четко верифицировать темпы и индивидуальные особенности прогрессии стеноза у пожилых больных [12].

В настоящее время получили широкое распространение *цветная доплер-ЭхоКГ*, помогающая более детально отследить особенности трансальвулярных потоков, и *чрезпищеводная ЭхоКГ*, преимущества которой очевидны в связи с непосредственной близостью ультразвукового датчика к сердечным структурам.

## VI. Данные катетеризации сердца

В независимости от возраста и симптомов показания для катетеризации сердца у пациентов с аортальным клапанным стенозом спорны [13]. В настоящее время для того, чтобы установить присутствие АС, выполнение катетеризации сердца необязательно, поскольку с помощью ЭхоКГ с высочайшей степенью достоверности может быть не только поставлен диагноз, но и установлены гемодинамические характеристики порока. Между тем актуальность данной методики остается очень высокой, и связано это с тем, что именно данные катетеризации в основном определяют тактику и прогноз хирургического лечения. Так, при сниженной фракции выброса у больного с кальцинированным АС до 48%, по данным ЭхоКГ, и до 39%, по данным катетеризации (а такие расхождения достаточно типичны), будут ориентироваться на последнюю цифру, поскольку она будет считаться более точной и прогностически значимой. Так как у большинства пациентов имеются признаки легочной гипертензии, другим важ-

нейшим показателем для кардиохирурга будет служить давление в легочном стволе, определяемое также при катетеризации сердца. Иными словами, этот метод остается достаточно используемым в практике крупных кардиологических и кардиохирургических центров.

У пожилых больных с кальцинированным АС в подавляющем большинстве случаев катетеризацию удастся провести ретроградным или трансептальным доступами. Это оказывается невозможным при наличии тяжелого аортального или митрального стеноза или при мерцательной аритмии, когда есть высокий риск тромбоэмболии из левого предсердия. У таких пациентов необходимость измерения давления в левом желудочке может потребовать *прямой левожелудочковой пункции* из апикального доступа [14]. Хотя опытные специалисты проводят эту манипуляцию, как правило, успешно, все же риск тампонады сердца и развития гемоторакса остается высоким.

Как было указано выше, трансальвулярный градиент давления нельзя признать самым надежным показателем степени АС, поскольку он заметно подвержен множеству влияний: от длины сердечного цикла до выраженности миокардиальной дисфункции. Более объективным представляется площадь аортального отверстия, неизменной не при каких обстоятельствах. Она высчитывается в соответствии с формулой Горлина, бывшей стандартом в оценке тяжести аортального стеноза на протяжении полувека. Однако она также базируется на измерении градиента, поэтому предложенный подход может вводить в заблуждение: чем хуже функциональное состояние сердца и ниже связанный с ним трансальвулярный градиент, тем больше будет размер аортального отверстия, оцененный по данной формуле [15]. В этом отношении неинвазивные ЭхоКГ-методики, позволяющие ориентироваться не на градиенты давления и математические вычисления, а на непосредственное определение площади аортального отверстия на экране монитора, имеют очевидное преимущество.

## VII. Данные магнитно-резонансной томографии

В нашей стране данный способ для выявления АС практически не используется. Между тем за рубежом, где ядерно-магнитный резонанс нашел повсеместное применение, стали появляться работы по диагностике приобретенных заболеваний сердца с помощью этого метода [16]. Речь идет о внутрисердечных образованиях (например, миксоме

предсердия), клапанных дефектах и инфекционном эндокардите.

В норме сами створки аортального клапана, если «срез» проводится через него, обычно практически не визуализируются, и видны лишь их более плотные края. Отчасти это напоминает двухмерное ЭхоКГ-изображение из левого парастернального доступа по короткой оси. При наличии кальцинированного стеноза в проекции аортального клапана появляется малоподвижный конгломерат с просветлением в центре (зона отверстия). В противоположность этому плотные или петрифицированные клапанные вегетации будут отчетливо определяться внутри просветления, создаваемого плохо различимыми створками.

На основании клинического обследования и данных инструментальных методов (в первую оче-

редь, конечно, ЭхоКГ) следует правильно сформулировать клинический диагноз.

Примеры формулировки диагноза:

1. Дегенеративный кальцинированный стеноз устья аорты II стадии, латентное течение, ст. компенсации, кальциноз II степени. НК I ст. ФК II по NYHA.

2. ИБС: мерцательная аритмия, постоянная форма, тахисистолический вариант. Дегенеративный кальцинированный стеноз устья аорты III стадии, манифестное течение, ст. декомпенсации, кальциноз III степени. НК II Б ст. ФК III по NYHA.

3. Дегенеративный кальцинированный стеноз устья аорты I стадии, латентное течение, ст. компенсации, кальциноз II степени. Артериальная гипертония I ст. НК II А ст. ФК II по NYHA.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sosman M.C., Wosika P.H. Calcification in aortic and mitral valves: with a report of 23 cases demonstrated in vivo by the roentgen ray. *Am J Roent* 1933; 30: 328–48.
2. Иваницкая М.А., Михина В.С., Хамутова М.Г. О рентгенологическом распознавании обызвествления клапанов сердца. *Кардиология* 1969; 6: 46–51.
3. Edwards J.E. Pathology of acquired valvular disease of the heart. *Seminars in roentgenology* 1979; 14: 96–115.
4. Braunwald E., Goldblatt A., Aygen M.M., et al. Congenital aortic stenosis: clinical and hemodynamic findings in 100 patients. *Circulation* 1963; 27: 426–62.
5. Шпектер А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. М.: ВИДАР, 1996; 336.
6. Marriot H.J.L. *Practical Electrocardiography*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1987; 556.
7. Василенко В.Х. Сужение устья аорты. Статья «Пороки сердца», БМЭ под ред. А.Н.Бакулева. М.: 1957; 25: 1179–80.
8. Judge K.W. Doppler echocardiographic evaluation of aortic stenosis. *Cardiol Clin* 1990; 8(2): 203–16.
9. Gordley R.W., Green D., Dillon J.C., et al. Reliability of two-dimensional echocardiography in assessing the severity of valvular aortic stenosis. *Chest* 1981; 79: 657–63.
10. DeMaria A.N., Bommer W., Joye J., et al. Value and limitation of cross-sectional echocardiography of the aortic valve in the diagnosis quantification of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1980; 62: 304–7.
11. Hatle L., Angelsen B. *Doppler Ultrasound in Cardiology: Physical Principles and Clinical Applications*. Philadelphia: Lea&Febiger 1982; 213.
12. Otto C.M., Pearlman A.S., Comess K.A., et al. Determination of the stenotic aortic valves area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 509–16.
13. Brandenburg R.O. No more routine catheterization for valvular heart disease? *N Engl J Med* 1981; 305: 127–9.
14. Vignola P.A., Swaye P.S., Gosselin A.J. Safe transthoracic left ventricular puncture performed with echocardiographic guidance. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1980; 6: 317–20.
15. Carabello B.A., Grossman W. Calculation of stenotic valve orifice area. *Cardiac Catheterization and Angiography*. Ed. by W. Grossman – Philadelphia: Lea&Febiger 1982; 226.
16. Carrol C.L. Magnetic resonance imaging of acquired cardiac disease. *Tex Heart Inst J* 1996; 23: 147–51.

## СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ. ПОЧЕМУ И КАК ЛЕЧИТЬ?

**А.Н.Баринов**

Московская  
медицинская академии  
им. И.М. Сеченова



Для  
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Баринов**  
*Алексей Николаевич,*  
кандидат медицинских  
наук, ассистент  
кафедры нервных  
болезней ММА  
им. И.М. Сеченова

*Адрес: 119435 Москва,  
ул. Россолимо, д. 11,  
стр. 1.*

**Б**оль в спине хотя бы раз в жизни испытывал практически каждый. Неважно, были ли это кратковременные ноющие боли после длительного пребывания в неудобной позе, или это был острый «прострел» после перенапряжения – неприятное состояние сопровождалось напряжением мышц спины, каждое движение было мучительно. Самая распространенная причина таких болей – остеохондроз позвоночника.

Если боль прошла сама по себе, значит, включился заложенный в нашем организме механизм «воротного контроля» боли, который регулирует ее и мышечный спазм на уровне спинного мозга, не давая им продолжаться слишком долго. Однако примерно у каждого десятого боль в спине не исчезает, она видоизменяется, становясь то ломящей, то жгучей, то простреливающей. Этот процесс свидетельствует о сбое саморегуляции, перевозбуждении нервных клеток спинного мозга, которые не только не могут подавить болевые ощущения и мышечный спазм, но, наоборот, усугубляют его. Чем длительнее и интенсивнее болит тот или иной участок тела, тем сильнее растормаживается тот отдел нервной системы, который контролирует больной участок. Каждый новый приступ проторяет дорогу для следующего болевого удара.

Если в начале заболевания боль в спине возникает при подъеме тяжести больше 50 кг, то по мере развития болезни порог снижается до 10, потом до 3 кг, а вскоре обострения боли провоцируются уже просто неловким движением или эмоциональным стрессом. Срабатывает так называемая болевая память. Даже после устранения источника боли расторможенный отдел нервной системы самостоятельно не может вернуться к исходному, спокойному состоянию и продолжает ждать своего часа, чтобы сотрясти организм новой вспышкой боли, зачастую без всякой на то причины.

В таком случае становятся бесполезными традиционные обезболивающие – нестероидные противовоспалительные препараты. Ведь воспаления при хронической боли в спине как раз-то и нет, или оно минимально. Подобные средства просто не способны успокоить расторможенные отделы нервной системы. Другие лекарства, традиционно назначаемые для лечения хронической боли – психотропные препараты и антиконвульсанты – хотя и эффективно стирают болевую память, но вызывают сонливость, нарушают координацию движений, повышают артериальное давление, провоцируют задержку мочи. Наркотические анальгетики на время дают облегчение, но к ним возникает привыкание (с каждым разом требуются все большие дозы), появляется лекарственная зависимость (пациент уже не может обходиться без этих препаратов). Поэтому применение опиатов дольше 10 дней не рекомендуется и допустимо лишь при самых сильных болях.

Требуются лекарства с другим механизмом действия – способные успокоить перевозбужденные нервные клетки, стереть болевую память и разорвать порочный круг боль–спазм–боль. Настоящим прорывом в лечении хронической боли явился принципиально новый ряд препаратов. Этот фармакологический класс называется SNEPCO (Selective Neuronal Potassium Channel Opener – селективные нейрональные открыватели калиевых кана-

лов). Благодаря выборочному открытию калиевых каналов стабилизируется потенциал покоя в нервной клетке — тормозится возбуждение нейрона в ответ на болевые стимулы. Нормализуется повышенный мышечный тонус, при этом человек не ощущает слабость. Таким образом, SNEPCO оказывают обезболивающее действие. Не только уменьшается выраженная боль при хроническом болевом синдроме, но и предотвращаются усиление острой боли и переход ее в хроническую форму при срыве механизмов саморегуляции (того самого «воротного контроля» боли).

Препараты данного фармакологического класса, например катадолон, не вызывают привыкания и зависимости, не влияют на слизистую желудочно-кишечного тракта (поэтому он может применяться даже при язвенной болезни желудка). Их примене-

ние не чревато возникновением синдрома отмены, когда при резком прекращении приема лекарства возобновляются боли, у пациента развиваются ощущение тревоги, психомоторное возбуждение и даже появляются судорожные припадки. Хорошая переносимость препаратов класса SNEPCO позволяет использовать их в равных дозах как у молодых, так и у пожилых пациентов.

Однако следует помнить, что не во всех случаях хроническая боль в спине связана с остеохондрозом, поэтому необходимо пройти обследование (рентген, анализ крови и мочи) на предмет исключения более серьезной патологии. И, конечно же, для лечения требуется комплексный подход — лечебная физкультура, массаж в сочетании с медикаментозной терапией и физиотерапией, правильно назначить которые может только врач.

### **Аналгезирующая эффективность флупиртина в лечении пациентов с болью, связанной с остеопорозом. Результаты многофакторного анализа**

Хроническая боль у пожилых лиц с остеопорозом встречается достаточно часто. Вместе с тем лечение такой боли редко становится целью клинических исследований. В настоящем исследовании анализировалась эффективность и безопасность флупиртина в дозах до 600 мг/сут при применении в условиях обычной клинической практики. Исследование было открытым, многоцентровым, проспективным, обсервационным IV фазы. В исследование 290 врачами (преимущественно ортопедами) по всей Германии включено 869 пациентов. Изучалось снижение индекса боли, оцененного с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, диапазон значений от 0 до 10, где 0 – отсутствие боли, 10 – максимальная степень ее выраженности), в результате 3-недельной терапии. Кроме того, регистрировались побочные эффекты, связанные с лечением. Изучение факторов, ассоциированных с большим снижением выраженности боли, было выполнено с помощью многофакторного регрессионного анализа. Из числа включенных в исследование женщины составили 81%, средний возраст пациентов был равен 67 годам, среднее значение индекса массы тела – 25,7 кг/м<sup>2</sup>. Плотность костной ткани была снижена у 81% пациентов, семейные случаи остеопороза были обнаружены в 30% случаев, 32% пациентов отмечали переломы в анамнезе. Среднесуточная доза флупиртина составила 270 ± 12 мг. Исходно средняя величина индекса боли, оцененного по шкале ВАШ, составила 7,1 (поясничная боль), 5,8 (шейная боль), 5,6 (боль в плечевом суставе) и 6,6 (другая боль) балла. Среднее снижение показателя выраженности боли составило 43, 44, 40 и 40%, соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением). Была отмечена сильная корреляция снижения индекса боли по различным локализациям. Установлено, что степень снижения интенсивности боли не зависела от возраста пациентов, тогда как была значительной в случаях недавно возникшей боли, а также у пациентов с наибольшей интенсивностью боли на момент включения в исследование. Безопасность лечения, в целом, была оценена как «отличная»; побочные эффекты, связанные с лечением, были отмечены только в 2,4% случаев, 12 (1,4%) пациентов в связи с этим были исключены из исследования. Таким образом, исследование, выполненное в условиях обычной клинической практики, с включением репрезентативной популяции пациентов с хронической болью и остеопорозом подтвердило эффективность и безопасность флупиртина.

*Источник: Arzneimittelforschung. 2003; 53(7): 496–502. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis. Ringe J.D., Miethel D., Pittrow D., Wegscheider K. Medical Clinic IV, Leverkusen Medical Center, University of Cologne, Cologne, Germany.*



## Здоровье и здравоохранение в гендерном измерении

Под ред. Н.М.Римашевской  
Издательство «Социальный проект», 2007.  
Объем: 240 с.

Презентация книги состоялась при проведении «Круглого стола» «Здоровье и здравоохранение в гендерном измерении» в рамках II Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» (Москва, 7–8 февраля, 2008 г.). Книга содержит результаты двухлетних исследований лабораторий гендерных исследований Института социально-экономических проблем народонаселения РАН, Московского центра гендерных исследований и др., которые координировались Научным советом по проблемам гендерных отношений. Авторы книги решили показать, в какой мере здоровье мужчины и женщины зависит от характера, особенностей и масштаба социальных функций, которые они выполняют. Кроме того, они попытались рассмотреть систему российского здравоохранения, призванного учитывать гендерные особенности населения и решать широкий круг социальных задач. В книге представлены принципиально новые положения по вопросам здоровья населения, которые нельзя не учитывать при решении проблем здравоохранения. Кроме того, выявлены факторы, влияющие на продолжительность жизни мужчин и женщин в России. Как отметила ведущая «Круглого стола» – член-корреспондент РАН, профессор Н.М.Римашевская, под общей редакцией которой и вышла книга, необходимость учета в сфере здравоохранения гендерного фактора не вызывает сомнений. Это условие определяется не только биологическими различиями, но и в значительной степени социально-экономическими обстоятельствами жизни мужчин и женщин.



Стрюк Р.И.

## Нарушение сердечного ритма при беременности

Руководство для врачей.  
Издательство «ГЭОТАР-МЕД», 2007.  
Объем: 128 с.

В руководстве представлены теоретические основы электрофизиологических процессов в миокарде и механизмы развития нарушений сердечного ритма, их этиология, диагностика и лечение. Особое внимание уделено лечению наиболее часто встречающихся при беременности нарушений сердечного ритма, подробно рассмотрены различные группы антиаритмических препаратов с позиций их возможного влияния на физиологическое течение беременности, состояние плода и новорожденного.

Руководство рассчитано на кардиологов, терапевтов, акушеров и педиатров.



## 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 можно 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. В начале первой страницы указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), полное название учреждения, город, страна. Обязательно акцентируется внимание на том, в каком учреждении работает каждый из авторов.

5. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес (для рассылки авторского экземпляра), телефон, факс и адрес электронной почты (при ее наличии).

6. Объем статей: не более 10 страниц — для оригинальной, 15 — для лекции и обзора литературы, 6 страниц — для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждения, выводы (заключение). Отдельно прилагается краткое резюме (не более 250 слов). В конце резюме должны быть представлены ключевые слова — не более 4 слов.

Все страницы должны быть пронумерованы.

7. К статье может прилагаться иллюстрированный материал в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц в распечатанном виде. Ссылка в тексте статьи на все рисунки и таблицы обязательна. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически. Количество таблиц и рисунков должно быть не более пяти. Таблицы должны содержать сжатые необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером и названием. Название таблиц должно располагаться над ними, рисунков — под ними. При предоставлении иллюстраций в электронном виде диаграммы и графики должны быть в редакторах Word и Excel, рисунки и фотографии могут быть пред-

ставлены в электронном виде, 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. На обороте рисунка ставятся его номер, фамилия автора и название статьи. На отдельном листе предоставляется список подписей к рисункам.

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

9. 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 и год издания. Ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи в журнале — фамилии и инициалы авторов (если авторов четыре и более, 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.

10. 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.

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

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

**Статьи следует направлять по адресу:**

**127473 Москва, а/я 82,**

**или привозить в редакцию по адресу:**

**г. Москва, ул. Достоевского, д. 31-33, 7 этаж**

**Телефон: 8 (499) 972-9612**

**E-mail: redakciya@gzrf.ru**